

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE

N° 11

*Travail du laboratoire de Physiologie
de la Faculté de Médecine de Montpellier
(Professeur L. HÉDON)
et du Laboratoire de Chimie
de la Faculté de Médecine de Montpellier
(Professeur CRISTOL)*

Etudes de certains composés azotés du sang au cours de l'insuffisance surrénale expérimentale

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier
Le 6 décembre 1934.

PAR

AIMÉ MIALHE

ELÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE
EXTERNE DES HÔPITAUX DE MONTPELLIER 1930
INTERNE PROVISoire DES HÔPITAUX DE MONTPELLIER 1933
DIPLOMÉ D'HYGIÈNE
DIPLOMÉ D'ÉTUDES MÉDICALES, D'ÉDUCATION PHYSIQUE
ET DE MÉDECINE SCOLAIRE
DIPLOMÉ D'ÉTUDES PÉNALES

Né le 4 Février 1910 à Saint-Chinian (Hérault)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Examineurs
de la thèse**

MM. HEDON, profes., *président*.
ETIENNE, professeur.
CRISTOL, professeur.
VIDAL, agrégé.

Assesseurs

IMPRIMERIE DE LA PRESSE
1, Rue Jardin-Martel
MONTPELLIER

1934

ETUDE DE CERTAINS COMPOSES AZOTES DU SANG
AU COURS DE L'INSUFFISANCE SURRENALE
EXPERIMENTALE

*Travail du laboratoire de Physiologie
de la Faculté de Médecine de Montpellier
(Professeur L. HÉDON)
et du Laboratoire de Chimie
de la Faculté de Médecine de Montpellier
(Professeur CRISTOL)*

Etudes de certains composés azotés du sang au cours de l'insuffisance surrénale expérimentale

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier
Le 6 décembre 1934.

PAR

AIMÉ MIALHE

ELÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE
EXTERNE DES HÔPITAUX DE MONTPELLIER 1930
INTERNE PROVISOIRE DES HÔPITAUX DE MONTPELLIER 1933
DIPLOMÉ D'HYGIÈNE
DIPLOMÉ D'ÉTUDES MÉDICALES D'ÉDUCATION PHYSIQUE
ET DE MÉDECINE SCOLAIRE
DIPLOMÉ D'ÉTUDES PÉNALES

Né le 4 Février 1910 à Saint-Chinian (Hérault)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Examineurs
de la thèse**

MM. HEDON, profes., *président.*
ETIENNE, professeur.
CRISTOL, professeur.
VIDAL, agrégé.

Assesseurs

IMPRIMERIE DE LA PRESSE
1, Rue Jardin-Martel
MONTPELLIER

1934

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

MM.

Anatomie	J. DELMAS
Histologie	TURCHINI
Physiologie	HEDON
Chimie biologique et médicale	CRISTOL
Physique médicale	PECH
Anatomie pathologique	GRYNFELTT
Microbiologie	LISBONNE, asses
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC
Thérapeutique et matière médicale	BOUDET
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH
Hygiène	CARRIEU
Médecine légale et médecine sociale	GAUSSEL
Pathologie médicale et clinique propédeutique	GIRAUD
Clinique médicale	VIRES
	RIMBAUD
Clinique chirurgicale	MASSABUAU
	RICHE
Clinique obstétricale	P. DELMAS
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIERE, doyen
Clin. des malad. des enfants et hyg. du 1 ^{er} âge	LEENHARDT
Clinique de dermatosyphiligraphie	MARGAROT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU
Clinique gynécologique	LAPEYRE
Clinique ophtalmologique	VILLARD
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	TERRACOL
Matière médicale (Ch. de c.)	CABANNES
Radiologie (Ch. de c.)	LAMARQUE

Honorariat

Doyen honoraire: M. MAIRET

Professeurs honoraires

MM. RODET, TEDENAT, MAIRET, GALAVIELLE, VALLOIS
FORGUE, ESTOR et BERTIN-SANS

Chargés de cours complémentaires

MM.

Anatomie	LAUX
Histologie	GRANEL
Pathologie expérimentale	PAGES
Pathologie médicale	N...
Pathologie externe	AIMES
Médecine opératoire	SOUBEIRAN ag. libre
Accouchements	COLL DE CARRERA
Yinique phthisiologique	GAUSSEL, prof.
Clinique propédeutique médicale	BOULET
Clinique des maladies contagieuses	JANBON
Stomatologie	D ^r WATON

Agrégés en exercice

MM.

	AIMES
	MOURGUE-MOLINES
	GUIBAL
	ROUX
	LAUX
	COLL DE CARRERA
	GRANEL
	CARRERE

Examineurs de la thèse

MM. HEDON, profes., *président*. MM. CRISTOL, professeur.
ETIENNE, professeur. VIDAL, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MA MERE, A MON PERE

en témoignage de toute mon affection.

A. M.

A TOUS CEUX QUE J'AIME

A MON PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR L. HEDON

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour l'accueil qu'il m'a réservé dans son laboratoire et pour m'avoir permis ce modeste travail que je lui offre aujourd'hui.

A. M.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ETIENNE

dont je ne saurais jamais oublier la sollicitude bienveillante qui m'a guidé pas à pas dans mes débuts en chirurgie au cours de mon trop court internat.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CRISTOL

J'ai l'agréable devoir de le remercier ici de l'intérêt qu'il a toujours témoigné à ce travail et de l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de le juger.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE VIDAL

à qui je dois la meilleure part de ma formation médicale, bien faible témoignage de gratitude.

AVANT-PROPOS

Nous avons aujourd'hui le devoir très doux de nous acquitter d'un tribut de reconnaissance envers tous ceux qui ont contribué à notre formation médicale.

A tous ceux dont nous eûmes l'honneur d'être le collaborateur au cours de nos années d'externat et d'internat nous adressons un juste hommage. Que MM. les Professeurs Vires, Leenhardt, P. Delmas, Margarot et Puech veuillent trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance.

Nous devons à M. le Professeur Aimes le précieux enseignement des conférences d'Internat; nous l'en remercions vivement et l'assurons de notre profond dévouement.

Nous ne saurions assez remercier nos chefs militaires de la bienveillance et de l'intérêt qu'ils nous ont toujours témoigné, et plus particulièrement MM. le médecin colonel Enjalbert, le médecin colonel Augé, le médecin commandant Cazalas, le médecin commandant Jarry et le médecin commandant Stéfanini qui nous ont conseillé et instruit.

M. le docteur Gondard et M. le docteur Monnier nous ont permis ce travail. Nous leur exprimons ici toute notre reconnaissance.

Et nous ne saurions oublier MM. les docteurs Guibert, Estor, Pagès, Lapeyrie, Cabanac, à qui nous devons tant...

ETUDE DE CERTAINS COMPOSES AZOTES DU SANG AU COURS DE L'INSUFFISANCE SURRENALE EXPERIMENTALE

INTRODUCTION

Les recherches des physiologistes sur le rôle des capsules surrénales n'ont pas encore permis de rattacher au trouble ou à la disparition d'une fonction définie de ces organes la mort de l'animal ayant subi la double décapsulation. De nombreux travaux ont été déjà entrepris sur cette question et sans vouloir faire ici un historique complet, nous devons rappeler brièvement ce qui a servi de point de départ à notre travail.

Depuis longtemps on attribue les accidents de la décapsulation à une intoxication par déficit d'une fonction antitoxique: les premières expériences de BROWN-SEQUARD, ABELOUS et LANGLOIS, etc..., ont permis de constater la plus grande fragilité des animaux en insuffisance surrénale vis-à-vis des intoxications les plus diverses. Ce fait est vérifié par des investigations récentes: la fatigue musculaire, la gestation, les intoxications exogènes (poisons minéraux ou organiques, alcaloïdes, toxines microbiennes, agents microbiens) sont plus difficilement supportées par les animaux décapsulés que par les témoins, et amènent chez ceux-ci des modifications histologiques importantes du cortex surrénal. Tout récemment encore, BELDING et WYMAN ont montré que le rat surrénalectomisé recevant une injection intra-

péritonéale de toxine diphtérique, l'élimine en un temps trois fois plus long que celui nécessaire au rat normal. LELAND, WYMAN et SUDEN décrivent l'augmentation de la susceptibilité des animaux en insuffisance surrénale à l'injection d'histamine et au choc anaphylactique.

Les travaux modernes tendent à expliquer différemment le mécanisme de la mort par décapsulation et il existe pour l'école américaine trois hypothèses possibles.

Pour BRITTON et SILVETTE (1932) la surrénale aurait une fonction importante: la réglementation du métabolisme des hydrates de carbone. Leur théorie est basée sur les modifications apportées par la capsulectomie au taux du sucre sanguin et du glycogène musculaire et hépatique; la baisse de la glycémie leur paraît expliquer la mort des animaux surrénalectomisés. Mais pareille interprétation n'est pas admise par tous: l'hypoglycémie peut manquer ou ne se manifester que peu avant la mort et d'une façon discrète. Aussi des expérimentateurs particulièrement avertis, citons SWINGLE, STEWART et ROGOFF, BANTING et GAIRNS, n'admettent-ils pas cette hypothèse.

Une deuxième théorie (HARTMAN et ses collaborateurs, 1932) met en cause la production par la cortico-surrénale d'une hormone tissulaire générale. Le défaut de cette hormone s'accompagnerait de troubles fonctionnels profonds dans les appareils digestif, circulatoire, neuro-musculaire, rénal et génital. Mais il est possible d'admettre que ces effets sont eux-mêmes secondaires et déclanchés par un désordre basal d'ordre chimique. La question est donc loin d'être résolue et de nouvelles recherches doivent être entreprises pour mettre ce désordre en évidence.

Enfin, SWINGLE et ses collaborateurs (1933) voient dans le rôle essentiel de la corticale, la réglementation du volume du sang circulant par action sur la répartition de l'eau et

des sels dans les tissus et les espaces lacunaires. De nombreux auteurs, nous le verrons par la suite, se sont intéressés à ce point du problème, mais tandis que certains ont vu leurs résultats confirmer ceux de SWINGLE, d'autres, tel KENDALL (1933) observent que la baisse du volume sanguin trouvée au moment de la mort ne doit être considérée que comme une modification accessoire, incapable d'expliquer à elle seule la mort de l'animal. Dernièrement, BRITTON et SILVETTE (1934) ont critiqué cette conception de SWINGLE et l'ont rejetée au profit de leur théorie.

En présence de ces opinions très différentes, nous avons entrepris, sur les conseils et sous la direction du docteur L. GONDARD et en collaboration avec lui, de nouvelles investigations et, en particulier, nous nous sommes attachés à l'étude des variations de l'azote sanguin chez les animaux privés de capsules surrénales. Il n'est pas possible, en effet, de ne pas être frappé par les constatations apportées à ce sujet; et sans cependant considérer *a priori* le trouble du métabolisme protidique comme fondamental dans la genèse des accidents de la décapsulation il nous a paru intéressant tout de même d'étudier à notre tour les modifications de l'azote sanguin des animaux surrénalectomisés.

Certains composés azotés, urée, azote non protéique, protéines, acide urique, créatinine ont déjà été l'objet de recherches d'importance variable. Pour notre part, nous nous sommes surtout attachés à la recherche de modifications non envisagées jusqu'ici par les expérimentateurs et dont l'importance a été mise en valeur par des travaux montpelliérains. Les polypeptides, produits intermédiaires du métabolisme des protéines, subissent des modifications quantitatives importantes chez les sujets atteints de rétention azotée. De plus, au cours de celle-ci, JEANBRAU et CRIS-

TOL; CRISTOL, PUECH et MONNIER ont montré l'intérêt de l'étude de la distribution de ces corps entre les globules et le plasma sanguin, et la thèse de MONNIER (1930) souligne le fait que dans la rétention azotée progressive les globules deviennent de plus en plus imperméables aux constituants azotés non électrolytiques du sang, la rétention de ces corps devenant par conséquent beaucoup plus importante dans le plasma que dans les globules.

Nous aborderons donc dans notre travail:

- 1° L'étude du degré de rétention de certains composés azotés (urée, protéines, polypeptides) dans le sang total;
 - 2° L'étude de la rétention respective de ces corps dans les globules et dans le plasma.
-

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE

CHAPITRE PREMIER

Effets de la décapsulation bilatérale sur l'azote sanguin de divers animaux.

L'accroissement du taux des composés azotés du sang a été longuement étudié ces dernières années, dans quelques cas de maladie d'Addison et surtout chez des animaux décapsulés. Les publications importantes s'échelonnent depuis 1925 et déjà de multiples interprétations ont été proposées pour expliquer la genèse des troubles du métabolisme protéique couramment constatés.

Les cliniciens et les physiologistes nous apportent des résultats d'importance différente.

1° *Résultats humoraux fournis par la clinique.* — Quelques cliniciens ont recherché chez des addisoniens les modifications humorales azotées. Ainsi ROWNTRÉE le premier (1925) apporte plusieurs observations de maladie d'Addison et signale que dans certains cas où les symptômes cliniques revêtaient une allure grave il y avait augmentation de l'urée sanguine. SICARD et HAGUENAU voient chez les addisoniens une hyperazotémie sans lésions rénales associées; MOZER constate l'hyperazotémie dans trois cas graves de maladie d'Addison et pour GUILLAUME d'après les

résultats de ces deux auteurs il faut admettre un syndrome azotémique d'origine surrénale. Lœb (1932) décrit chez trois addisoniens l'augmentation de l'azote non protéique du sang. Mais quoi qu'il en soit, cette recherche de l'urée et de l'azote non protéique du sang est loin d'être habituelle en clinique. L'expérimentation nous fournit des résultats plus nombreux.

2° *Résultats humoraux fournis par l'expérimentation.* — Les recherches qui nous intéressent ont porté sur les divers composés azotés du sang d'animaux (chiens, chats, lapins, rats). Nous apportons dans cette étude des chiffres d'urée, d'azote total, d'azote protéique, d'azote non protéique, de créatinine, d'acide urique. Nous n'avons pu personnellement étudier tous ces composés, mais nous les envisageons tout de même.

La majorité des chercheurs s'est surtout occupée des modifications de l'azote sanguin, la recherche de son excrétion urinaire est faite bien moins fréquemment. Nous étudierons donc ces deux questions.

a) *Etude des variations des composés azotés du sang.* — Nous signalerons d'abord les modifications de l'azote protéique et de certains produits créatinine et acide urique: le petit nombre de résultats publiés à ce jour enlève à cette étude une partie de sa valeur; nous nous étendrons au contraire longuement sur l'urée et l'azote non protéique qui constituent la partie essentielle de ce chapitre.

I. — LES PROTÉINES DU SANG

Les quelques résultats que nous avons pu recueillir dans la littérature permettent comme on le verra par la suite de se rendre compte de la variation de ce taux qui se fait d'une façon constante dans le sens de l'augmentation.

Déjà LUCAS (1926) avait recherché le taux des protéines, d'une façon assez approximative il est vrai. Précipitant les protéines par l'acide trichloracétique, il constata par l'examen du précipité que le taux de l'azote protéique augmentait assez considérablement. C'est ainsi que pour 1 cc. de sérum, il obtenait de cette manière un précipité du volume de 0 cc. 6 chez le chien normal; l'animal en insuffisance au moment de sa mort permettait d'obtenir un volume de 0 cc. 9 de matières précipitées pour la même quantité de sérum traité.

Dans des travaux tout récents, HARROP, WEINSTEIN, SOFFER et TRESCHER (1933) étudient la concentration du sang artériel chez les chiens surrénalectomisés qu'ils maintiennent en bon état par des injections d'extrait cortical et chez lesquels ils déclenchent ensuite l'insuffisance par l'arrêt des injections. En même temps qu'ils constatent la forte diminution du volume du plasma sanguin (de 35 à 40 % à l'hématocrite), les auteurs signalent une augmentation notable du taux des protéines. S'élevant à partir du début du deuxième jour après l'arrêt des injections d'hormone, elles s'accroissent dans la proportion de 15 à 20 %. Les auteurs voient un rapport étroit entre la concentration du sang et l'augmentation de l'azote protéique. Il s'agit d'un accroissement relatif.

Voici pour mémoire quelques chiffres empruntés à leurs observations:

		1 ^{er} chien		2 ^e chien		
rapport	plasma	1 ^{er}	7 ^e	1 ^{er}	3 ^e	5 ^e
	globules					
		72.5	57.5	65.4	62	60.5
		26.5	41	33.1	37	39
		6,41 %	7,17 %	5,81 %	6,25 %	6,90 %

Des résultats analogues sont apportés par LÖEB, ATCHLEY, BÉNÉDICT, LELAND (1933) chez des animaux décapsulés en 2 temps.

1 ^{er} chien		2 ^e chien.		3 ^e chien	
Date	Protéines	Date	Protéines	Date	Protéines
2 nov.	6.78 %	25 oct.	6.17%	18 janv. 2 ^e décapsul.	7.15 %
4 nov. 2 ^e surrénalec.		12 déc. 2 ^e décapsulat.		23 janv.	6.8 %
11 nov.	7.31 %	18 déc.	6.28%	23 janv.	6.9 %

Les augmentations ainsi relatées sont pour les deux premiers chiens plus faibles que celles de HARROP. Enfin chez le 3^e chien, après une baisse assez nette des protéines sanguines, leur taux paraît vouloir remonter un peu.

Enfin dans des travaux tout récents (1934), SWINGLE, PFIFFNER, VARS et PARKINS, étudiant les variations du volume du sang dans l'insuffisance surrénale, signalent également une augmentation des protéines plasmatiques. Ils pensent que cette augmentation des protéines du plasma s'explique par la concentration du sang.

2) CRÉATININE ET ACIDE URIQUE

Déjà MARSHALL et DAVIS (1916) avaient signalé la baisse de la créatinine urinaire.

Les travaux de LUCAS (1926) montrent que dans le sang du chien décapsulé on peut observer des modifications des deux corps ci-dessus. Il conclut d'après les dosages effectués en petit nombre d'ailleurs, qu'il n'y a pas d'augmentations importantes.

ROGOFF et STEWART (1926) ne signalent pas de changements significatifs dans la teneur du sang en acide urique. Il y a par contre dans certains cas une légère augmentation de la créatinine et des acides aminés (voir résultats page 21).

MARSH (1928) observe que la créatinine, l'acide urique,

l'azote résiduel sanguin présentent des valeurs normales et qu'il n'y a donc pas de troubles du métabolisme endogène. Ils notent toutefois une grosse créatininurie: dans 7 cas sur 13, cette élimination dépassait 0 gr. 030 par jour et l'administration de l'hormone réduisait ce taux.

Puis HARROP, WEINSTEIN (1933) dans un article sur l'action de l'hormone corticale sur les chiens normaux et surrénalectomisés sont amenés eux aussi à étudier cette partie de l'azote sanguin. Ils voient, seulement dans les derniers stades de l'insuffisance surrénale, apparaître des accroissements notables de la créatinine et de l'acide urique, sans que ces phénomènes soient constants. Nous signalons dans un tableau d'un autre chapitre les variations de la créatinine au cours de phases d'insuffisance surrénale et des phases d'amélioration obtenue grâce à l'injection d'extrait (page 25).

Enfin HARROP, SOFFER, ELLSWORTH, TRESCHER (1933) observent l'augmentation de l'excrétion urinaire de la créatine et de la créatinine lorsque sont pratiquées des injections d'extrait chez l'animal décapsulé. Ils suggèrent que ces variations relèvent de la désintégration musculaire au cours de l'insuffisance surrénale.

Il semble donc que l'on puisse conclure des quelques recherches précédentes que dans l'insuffisance surrénale on constate à propos de ces corps une augmentation de constance et d'importance très variable, peut-être seulement sensible dans les derniers stades de survie de l'animal surrénalectomisé.

3) L'URÉE ET L'AZOTE NON PROTÉIQUE DU SANG

Les travaux de MARSHALL et DAVIS (1916) montrent que l'urée sanguine subit au cours de l'insuffisance surrénale des modifications importantes. Chez le chat surrénalecto-

misé ils notent l'ascension de l'urée à 2 fois son taux normal. Il y a une hausse bien plus importante si on fait la recherche juste avant la mort. Ces auteurs administrant ensuite des injections d'urée à leurs animaux constatent que l'urée urinaire des chats opérés est moindre que celle des chats de contrôle.

Il faut arriver en 1926 pour trouver avec BANTING et GAIRNS une nouvelle étude de cette question. Ces auteurs constatent comme modifications chimiques frappantes après la décapsulation, l'augmentation dans le sang du chien des solides totaux, de l'azote total, de l'urée et de l'azote non protéique. L'augmentation des deux premiers s'opère progressivement depuis la décapsulation jusqu'à la mort, celle des deux derniers subit une augmentation qui est plus grande au moment de la mort; leur taux atteint alors 3 à 5 fois la valeur normale.

Les chiens décapsulés par LUCAS (1926) montrent que si la surrénalectomie unilatérale est incapable d'amener des modifications humorales dans le sang et les urines. après double capsulectomie l'azote total augmente. Si l'animal survit assez longtemps, plus de 48 h., l'augmentation de l'urée et de l'azote non protéique est un phénomène terminal; au contraire, pour des survies de moins de 48 heures, cet accroissement se fait immédiatement après l'opération et se poursuit jusqu'à la mort. L'azote urinaire subit également des variations. Son élimination est diminuée de moitié.

STEWART et ROGOFF (1926) rapportent les observations suivantes:

« Chez les chiens (mâle ou femelle non pleine) l'azote non protéique du sang subit une hausse très nette lorsque les signes caractéristiques de l'insuffisance, en particulier le refus de la nourriture, se développent. Cette augmentation devient beaucoup plus grande au moment de la mort.

L'augmentation de l'azote uréique est le facteur important de l'augmentation de l'azote non protéique, mais la « fraction indéterminée » augmente aussi souvent beaucoup. Il n'y a pas de changements significatifs de l'acide urique, quelquefois une augmentation relativement légère de la créatinine et des acides aminés.

L'augmentation de l'azote non protéique et uréique est souvent trouvée précéder l'apparition des symptômes graves d'insuffisance surrénale ».

Voici quelques résultats de ces auteurs :

N° des chiens	Jours	Azote non protéique	Urée	Acide urique	Créatinine préformée	Créatinine totale	Acides aminés	Azote non protéique indéterminé
1146	20 mai.	0gr.33	0gr.16	0gr.010	0gr.009	0gr.22	0gr.100	0gr.052
	28 mai.	1gr.71	1gr.20	0gr.013	0gr.015	0gr.036	0gr.108	0gr.380
1149	7 juin.	0gr.25	0gr.09	0gr.023	0gr.01	0gr.022	0gr.104	0gr.042
	18 juin.	2gr.16	1gr.18	0gr.017	0gr.032	0gr.068	0gr.103	0gr.440
1182	20 mai.	0gr.38	0gr.20	0gr.012	0gr.01	0gr.022	0gr.107	0gr.062
	31 mai.	2gr.73	1gr.15	0gr.023	0gr.023	0gr.043	0gr.102	0gr.145
1200	23 avril.	0gr.34	0gr.14	0gr.015	0gr.014	0gr.030	0gr.110	0gr.075
	26 avril.	1gr.92	1gr.03	0gr.021	0gr.023	0gr.080	0gr.127	0gr.700
1204	9 juin.	0gr.30	0gr.12	0gr.028	0gr.012	0gr.042	0gr.088	0gr.061
	25 juin.	1gr.80	0gr.96	0gr.014	0gr.017	0gr.054	0gr.110	0gr.707

* Le dernier prélèvement est fait le jour où l'animal refuse de manger.

HARTMAN, MAC ARTHUR, GUNN, HARTMAN MAC-DONALD 1927 reprennent cette étude sur le chat et le lapin. Le chat surrénalectomisé et le lapin faisant une insuffisance surrénale rapide présentent également une augmentation marquée de l'urée sanguine, celle-ci étant parallèle à la sévérité des symptômes d'insuffisance.

Chats surrénalectomisés	en	l'urée sanguine passe de p. mille	à p. mille
1	16 jours	0 gr. 20	1 gr. 16
2	13 jours	0 gr. 20	1 gr. 77
3	11 jours	0 gr. 36	0 gr. 71
4	11 jours	0 gr. 24	0 gr. 68

Chez les chats surrénalectomisés, SWINGLE (1927) note une augmentation progressive de l'azote non protéique et de l'urée, commençant 22 heures après l'intervention.

HARTMAN, GRIFFITH, HARTMAN (1928) ont produit chez le chat ayant subi l'ablation des deux surrénales une insuffisance chronique en administrant à l'animal des injections journalières d'extrait cortical insuffisantes pour empêcher les modifications humorales. Les signes constatés sont ceux rencontrés dans l'insuffisance aiguë mais se développent plus graduellement. On suit particulièrement bien l'augmentation progressive de l'urée sanguine. On voit par exemple dans un cas rapporté par ces auteurs, l'urée oscillant entre 0 gr. 43 et 0 gr. 80 p. 1000 passer en 7 jours à 2 gr. 06, l'animal mangeant chaque jour de 50 à 100 gr. de viande. Au 7^e jour, l'anorexie apparaît et le lendemain l'urée est encore montée à 2 gr. 17.

WYMAN et WALKER (1929) concluent de leurs expériences :

« Après surrénalectomie bilatérale chez le rat, il y a une augmentation de l'azote non protéique et de l'urée, l'augmentation étant à peu près parallèle à la sévérité des symptômes d'insuffisance. Une augmentation analogue ne fut pas notée chez le rat ayant ou bien une grosse masse corticale accessoire, ou une greffe réussie de tissu cortical.

» Les résultats montrent que l'augmentation des azotes

uréique et non protéique du sang après surrénalectomie est associée à l'insuffisance corticale surrénale: la comparaison des moyennes des divers résultats obtenus chez le rat surrénalectomisé porteur de tissu accessoire et chez le rat complètement dépourvu de ce tissu montre qu'une hausse de l'azote sanguin s'effectue chez ce dernier. »

N° des rats	jours apr. opération	*NPN gr. p. 1000	Urée gr. p. 1000	Corticale accessoire
12	140	0.32	0.12	+
9	234	0.32	0.20	+
57	148	0.33	0.16	+
16	140	0.35	0.16	+
11	140	0.38	0.17	+
100	149	0.40	0.12	+
19	140	0.41	0.25	+
110	149	0.45	0.19	+
8	104	0.45	0.24	+
Valeur moyenne		0.38	0.18	

N° des rats	jours apr. opération	*NPN gr. p. 1000	Urée gr. p. 1000	Corticale accessoire
18	87	0.47	0.30	0
7	104	0.49	0.29	0
5	104	0.55	0.34	0
10	103	0.56	0.39	0
6	104	0.57	0.39	0
14	97	0.59	0.45	0
13	98	0.61	0.37	0
15	97	0.62	0.46	0
3	85	0.68	0.44	0
Valeur moyenne		0.57	0.38	

* NPN = azote non protéique.

OHGURI (1931) a étudié chez le lapin les résultats de l'excision des surrénales. Ces animaux présentent après ablation bilatérale des capsules, complétée par celle du tissu

accessoire, une augmentation notable de l'azote total, de l'azote non protéique et de l'urée.

LÆB (1932) rappelle que certains signes de l'acidose diabétique, de la diarrhée infantile, de la néphrite chronique sont à rapprocher de ceux de l'insuffisance surrénale. Il y constate au milieu de diverses modifications sanguines l'augmentation de l'azote non protéique.

HARROP, WIDENHORN, WEINSTEIN (1932) voient augmenter l'azote résiduel et l'urée sanguine après la décapsulation bilatérale.

HARROP, WEINSTEIN (1933) voient chez leurs chiens d'expérimentation apparaître à peu près simultanément l'hypothermie, la chute du métabolisme basal et l'élévation de l'azote sanguin. Toutefois il leur est arrivé chez des chiens qui mouraient brusquement après l'arrêt des injections d'extrait cortical, de trouver un azote non protéique sanguin à peu près normal.

La mort survient chez les animaux alors qu'ils présentent des azotémies de valeur variable; les taux rapportés par les auteurs s'étendent de 0 gr. 65 à 2 gr. 40 par litre. Ils pensent que les chiffres terminaux sont en relation avec les conditions physiques de l'animal au moment où sont supprimées les injections d'extrait et avec la vitesse d'apparition des symptômes cliniques. L'azote uréique et l'azote non protéique s'élèvent parallèlement dans le sang, aussi pensent-ils que l'excès de l'azote non protéique est dû en très grande proportion à l'augmentation de l'urée sanguine.

Voici quelques résultats de ces auteurs: un chien subit la deuxième surrénalectomie le 28 avril: son azote non protéique sanguin s'élève alors à 0 gr. 26 par litre; le 15 juin l'animal meurt en présentant un taux de 1 gr. 75 par litre. Les chiffres suivants montrent également cette hausse des corps azotés: un chien maintenu en bonne santé par des

injections d'extrait présente un taux d'azote non protéique égal à 0 gr. 88 p. 1.000. La diminution des doses d'hormone injectée fait apparaître une augmentation dans l'azote allant jusqu'à 1 gr. 75 p. 1.000. Dans un autre cas analogue le taux de ce composé est passé de 0 gr. 36 p. 1.000 au moment de la suppression de l'extrait, à 2 gr. 50 p. 1.000 à l'instant où le chien mourut d'insuffisance surrénale.

L'influence du cortex surrénal sur l'azote sanguin apparaît dans l'observation suivante également rapportée par HARROP et WEINSTEIN.

Chien surrénalectomisé maintenu en bonne santé par des injections d'extrait.				
Jours	urée p. 1000	azote non protéique p. 1000	créatinine p. 1000	extrait injecté par kgr.
9 mars	22 gr. 5	44 gr.	1 gr. 4	0 cc. 25
13 —	30 gr.	50 gr.	1 gr. 5	0 cc. 18
16 —	64 gr.	82 gr.	1 gr. 6	1 cc.
17 —	45 gr.	65 gr.	1 gr. 6	1 cc.
18 —	45 gr.	58 gr.	1 gr. 6	1 cc.
20 —	26 gr.	45 gr.	1 gr. 5	1 cc.
23 —	23 gr.	45 gr.		1 cc.
30 —	24 gr.	43 gr.	1 gr. 7	1 cc.

Le 16 mars apparaissent des signes de spasmodicité; on augmente la dose journalière d'extrait cortical, les symptômes cliniques et humoraux rétrocedent et le retour à la normale est constaté.

Les auteurs font remarquer qu'ils n'ont pas toujours rencontré un accroissement de l'azote non uréique et que, par conséquent on ne peut invoquer dans l'insuffisance surrénale le rôle constant d'un corps azoté peut-être toxique.

L'extrait cortical amène une baisse de l'azote non protéique du sang qui précède l'amélioration clinique; la diurèse est augmentée et l'élimination urinaire de l'urée est accrue.

BRITTON (1930), BRITTON et SILVETTE (1933) ont observé après l'intervention une augmentation de l'urée sanguine; ils trouvent dans les tissus le même taux d'urée que dans le sang et en concluent à la rapide diffusibilité de ce corps. Ils constatent également que le rein ne laisse filtrer qu'un petit volume de liquide et établissent un rapport entre ce fait et la hausse uréique du sang des rats qu'ils ont utilisés dans leur expérimentation. De plus, administrant à leurs animaux des doses journalières d'urée, ils voient une dose de 0 gr. 1 être fatale aux animaux surrénalectomisés, tandis que les témoins ou les rats injectés d'extrait tolèrent journellement 0 gr. 8.

N° des rats normaux	urée sanguine p. 1000	N° des rats décapsulés	urée sanguine p. 1000
40	0 gr. 045	18	0 gr. 68
86	0 gr. 064	43	0 gr. 28
42	0 gr. 049	92	0 gr. 37

N° des chats normaux	urée sanguine p. 1000	N° des chats en insuffisance	urée sanguine p. 1000
11	0 gr. 08	17	0 gr. 21
12	0 gr. 05	18	0 gr. 19
13	0 gr. 07	19	0 gr. 15
14	0 gr. 07	20	0 gr. 36
15	0 gr. 06	21	0 gr. 25
16	0 gr. 07	moyenne	0 gr. 23
moyenne	0 gr. 07		

Nous signalerons également quelques résultats publiés en 1933 par HARROP, WEINSTEIN, SOFFER et TRESCHER. Ils ont étudié l'insuffisance surrénale expérimentale sur des chiens surrénalectomisés, maintenus en bonne santé par l'extrait cortical de SWINGLE et PFIFFNER, supprimant et rétablissant ces injections suivant le besoin. Ainsi un taux d'azote non

protéique de 0 gr. 83 p. 1.000 est ramené en trois jours à 0 gr. 44 p. 1.000 par la reprise des injections d'extrait cortical. Deux jours après, les doses journalières administrées étant alors insuffisantes, le taux s'élève à 1 gr. 28 p. 1.000, puis est ramené à la normale par les quantités journalières d'extrait adéquates. Les auteurs signalent que, en 4 jours à partir de celui où l'extrait est supprimé, l'urée sanguine augmente dans la proportion de 100 à 300 pour cent. Ainsi chez un animal surrénalectomisé un taux d'azote non protéique de 0 gr. 56 p. 1.000 avant l'arrêt des injections d'hormone passe le surlendemain à 0 gr. 84 p. 1000, 3 jours après à 1 gr. 40, le quatrième jour à 1 gr. 70 et arrive au bout de 5 jours au chiffre de 2 gr., soit près de quatre fois le taux initial.

De même chez les animaux suivants les taux terminaux atteints par l'azote non protéique sont de plus de 300 % et de 500 %.

N non protéique
(en grammes pour 1.000)

8 mars: suppression de l'extrait.....	0 gr. 34
9 — — — — —	0 gr. 46
11 — — — — —	0 gr. 48
13 — — — — —	0 gr. 84
14 — — — — —	1 gr. 16
15 — — — — —	1 gr. 84
6 mars: suppression de l'extrait.....	0 gr. 42
7 — — — — —	0 gr. 52
8 — — — — —	0 gr. 50
9 — — — — —	0 gr. 80
10 — — — — —	0 gr. 90
11 — — — — —	1 gr. 44

De très grandes augmentations de l'azote non protéique peuvent donc apparaître dans des laps de temps relativement courts.

SWINGLE, PFIFFNER, VARS, PARKINS 1933, ont recherché chez le chien la relation existant entre l'azote uréique du sang et la pression sanguine: il y a un rapport inverse entre ces deux phénomènes dans tout le cycle de l'insuffisance surrénale et de la récupération de l'état normal par l'hormone corticale. Lorsque la pression artérielle commence à baisser et à ce moment seulement, s'élève l'urée; opinion contraire à celle exprimée en 1916 par MARSHAL et DAVIS et par HARROP, WEINSTEIN, SOFFER et TRESCHER en 1933, pour lesquels l'augmentation de l'urée apparaît avant le collapsus circulatoire et ne peut donc être due à ce phénomène.

LÖEB (1933), sur 3 chiens surrénalectomisés, constate entre autres recherches que l'azote non protéique subit de profondes modifications. Nous rapportons ici les résultats de cet auteur.

Chien n° 1		Chien n° 2		Chien n° 3	
Date	Azote non protéique p. 1.000	Date	N non protéique p. 1.000	Date	N non protéique p. 1.000
2 novembr.	0 gr. 26.	25 octobre.	0 gr. 33.	8 janvier.	0 gr. 27
4 novembr.	opération.	12 décembr.	opération.	18 janvier.	opération.
11 novembr.	2 gr. 14.	18 décembr.	1 gr. 85.	23 janvier.	0 gr. 52.
				24 janvier.	0 gr. 57.

L'auteur fait en même temps remarquer que pendant l'accumulation de l'azote non protéique dans le sang, le rein peut excréter un volume d'eau plus grand qu'avant l'ablation des surrénales.

HARROP, SOFFER, ELLSWORTH, TRESCHER (1933) relatent l'observation d'un chien opéré dont l'azote sanguin non protéique oscillait entre 0 gr. 60 p. 1.000 et 1 gr. 40 p. 1.000, suivant l'état d'insuffisance plus ou moins marqué, était

accompagné des signes cliniques habituels et était réglé par le maintien ou la suppression des injections d'hormone. Le rein excrète aussi dans ce cas plus d'eau durant les stades d'insuffisance que pendant les intervalles de bonne santé.

Les publications récentes de SWINGLE, PFIFFNER, VARS, PARKINS (1934) viennent encore confirmer les données déjà reçues. Des animaux décapsulés et soumis à des saignées assez importantes qui, pour les auteurs, favorisent et peuvent déclancher l'insuffisance surrénale, présentent des variations de l'urée sanguine. Elles ne sont pas très fortes (le double des valeurs de départ), car dès que les symptômes de déficit apparaissent les injections d'extrait sont reprises.

L'augmentation de l'urée et de l'azote non protéique dans le sang de l'animal décapsulé est donc, à une exception près, retrouvée par les divers auteurs. En général, ils admettent que cette hausse se produit dès le début de l'insuffisance surrénale; parfois de très bonne heure après la surrénalectomie, avant même les premiers signes cliniques. Cette augmentation du taux des composés azotés sanguins paraît à certains expérimentateurs en rapport avec la gravité des signes cliniques de l'insuffisance surrénale.

Dans quelques travaux on remarque que la courbe de l'hypérazotémie et celle de l'azote non protéique subissent une élévation importante dans les derniers stades de survie de l'animal privé de surrénales.

B. — ETUDE DES VARIATIONS DES COMPOSÉS AZOTÉS DE L'URINE

A la suite des nombreuses expériences concernant la façon dont les composés azotés sont retenus dans le sang,

on trouve quelques rares résultats de la manière avec laquelle ils sont excrétés par le rein.

BEVIER et SHEVKY (1919) pratiquent la surrénalectomie bilatérale chez le lapin et constatent également une diminution consécutive du taux d'excrétion urinaire de l'urée, qu'ils rattachent au défaut de sécrétion de médullaire surrénale.

STEWART et ROGOFF (1926) étudiant l'urée sur des portions aliquotes des 24 heures obtenues par catéthérisme, ne trouvent pas de grosses différences d'avec la normale et concluent que des examens plus soigneux de l'excrétion azotée par le rein sont nécessaires.

Le travail le plus complet sur la question est dû à TAKEO KOJIMA (1929). Il envisage les effets de la surrénalectomie unilatérale et bilatérale sur l'azote urinaire du lapin, et conclut que si les animaux survivent longtemps à une double surrénalectomie, par suite de l'existence de tissu cortical accessoire, l'excrétion de l'azote total, de l'urée, de l'azote ammoniacal et de la créatinine et le taux des divers constituants de l'azote total ne montre pas de modifications. Les animaux qui meurent assez rapidement après la double capsulectomie et qui à l'autopsie sont trouvés dépourvus de tissu cortical accessoire, ne présentent eux aussi qu'une faible réduction de l'excrétion azotée par rapport au poids du corps.

Voici d'ailleurs quelques chiffres empruntés à cet auteur :

Analyse d'urine (azote chez le lapin normal (moyenne de 18 analyses).

• URINE DE 24 HEURES

azote total	urée	Créatinine	
		préformée	totale
gr.	gr.	mgr.	mgr.
1.597	1.478	31,0	40,7

URINE PAR KILOGRAMME DE POIDS

N total gr.	urée gr.	Créatinine	
		préformée mgr.	totale mgr.
0.909	0.837	17.1	22.9

**Analyse d'urine (azote) chez le lapin après surrénalectomie unilatérale
(moyenne 18 analyses)**

URINE DE 24 HEURES

N total gr.	urée gr.	Créatinine	
		préformée mgr.	totale mgr.
1.810	1.701	34.0	42.7

URINE PAR KILOGRAMME DE POIDS

N total gr.	urée gr.	Créatinine	
		préformée mgr.	totale mgr.
0.937	0.875	17.2	22

**Analyse d'urine (azote) chez le lapin surrénalectomisé bilatéralement
(moyenne 46 cas)**

URINE DE 24 HEURES

N total gr.	urée gr.	Créatinine	
		préformée mgr.	totale mgr.
1.611	1.492	35.5	43.6

URINE PAR KILOGRAMME DE POIDS

N total gr.	urée gr.	Créatinine	
		préformée mgr.	totale mgr.
0.796	0.744	17.3	21.4

Des estimations analogues avaient déjà été faites en 1899 par HULTGREN et ANDERSON.

Les variations du taux de l'azote urinaire ont été signalées par LUCAS qui voit l'excrétion baisser de 50 % en moyenne; par LELAND, WYMAN et WALKER (1929) qui rapportent la baisse de l'urée urinaire chez les animaux pré-

sentant une insuffisance surrénale assez longue et trouvés porteurs à l'autopsie de lésions de néphrite et de néphrose lipoïdique.

Des travaux que nous rapportons, il est donc difficile de poser des conclusions certaines. On peut seulement remarquer que l'élimination de l'urée, de l'azote total et de la créatinine par la voie rénale ne subit pas de variations importantes dans l'insuffisance surrénale.

3) SYNTHÈSE DES RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Nous pouvons donc conclure des faits que nous rapportons que dans l'insuffisance surrénale expérimentale, on voit pour certains composés azotés du sang (urée, azote non protéique) apparaître une augmentation constante. Le taux des autres corps azotés étudiés ne varie que d'une manière inconstante dans le sens d'une augmentation légère.

L'urée sanguine subit des hausses considérables dans la majorité des observations. Suivant l'animal envisagé, les auteurs apportent des chiffres différents.

En général chez le chien (BANTING et GAIRNS, HARTMAN et ses collaborateurs, HARROP et ses collaborateurs), on trouve une augmentation de 3 à 5 fois la valeur normale. Mais des chiffres plus élevés ont été publiés: STEWART et ROGOFF, HARROP et WEINSTEIN ont pu voir l'urée sanguine du chien en insuffisance surrénale s'élever à 7 fois la valeur normale.

Les augmentations de l'urée sanguine constatées chez le chat décapsulé sont de moindre importance; le taux étant de 2 à 4 fois la valeur normale (MARSHALL et DAVIS, HARTMAN et ses collaborateurs, BRITTON et SILVETTE).

Le rat a présenté le taux d'augmentation le plus fort: BRITTON et SILVETTE ont vu chez cet animal en insuffisance surrénale, l'urée du sang dépasser de 8 fois et demie la valeur initiale.

L'azote non protéique est également l'objet de hausses importantes dans le sang des divers animaux d'expérience après capsulectomie.

Chez le chien, augmentation de 3 à 7 fois (BANTING et GAIRNS, STEWART et ROGOFF, HARROP et WEINSTEIN, LÖEB et ses collaborateurs).

Par contre, les seuls chiffres que nous ayons pu recueillir à propos du rat (WYMAN et WALKER) n'accusent qu'une très légère élévation du taux de ce corps (1,5 fois plus).

La recherche du taux des acides aminés du sang n'a été faite qu'une fois à notre connaissance. STEWART et ROGOFF n'ont pas constaté de modifications notables pour ces corps dans le sang du chien.

L'azote non protéique indéterminé sanguin (non protein nitrogen undetermined): (azote total non protéique, azote uréique) subit chez le chien des augmentations de 6 fois. (azote uréique) subit chez le chien des augmentations de 6 fois.

La créatininémie du chien est trouvée 2 fois plus forte après surrénalectomie par STEWART et ROGOFF ; mais les autres expérimentateurs ne constatent pas d'augmentation nette du taux de ce corps.

L'acide urique pour la totalité des auteurs ne subit pas de variations notables dans le sang de l'animal en insuffisance surrénale.

Les protéines paraissent augmenter légèrement dans le sang du chien capsulectomisé, mais les expérimentateurs voient en même temps le sang se concentrer et pensent que cette hausse des protéines n'est que relative.

Les quelques résultats portant sur l'azote urinaire ne permettent pas de constater de modifications importantes dans le taux de ses divers composants.

*
**

Avant d'aller plus loin, nous voulons préciser que tous les auteurs cités ici entendent par déficit surrénal le déficit de la corticale et non celui de la substance médullaire. La médullectomie ne s'accompagne, en effet, d'aucune modification des composés azotés sanguins et d'ailleurs l'adrénaline est sans action sur eux.

Dans une publication de 1931, BENHAMOU et GILLE étudiant l'amminoacidémie adrénalinique chez l'homme normal, attribuent l'augmentation des acides aminés du sang après l'injection d'adrénaline à l'action de cette substance sur la contraction de la rate, où l'hémolyse est active. La contraction favoriserait donc le passage dans la circulation d'une quantité notable d'acides aminés. La contre-épreuve faite chez un homme splénectomisé ne permet pas de retrouver l'augmentation graduelle qui est vue chez le sujet normal.

Il nous paraît qu'un mécanisme analogue doit expliquer l'accroissement de l'urée sanguine et urinaire constaté par WATKINS et SMITH chez le lapin qui a reçu une injection d'adrénaline.

CHAPITRE II

Quelles peuvent être les raisons de l'accroissement des composés azotés du sang dans l'insuffisance surrénale?

Il y a à priori plusieurs explications possibles.

On peut d'abord supposer que dans le déficit cortico-surrénal existe un trouble fondamental du métabolisme des matières protéiques.

On peut soutenir encore que l'élévation sanguine de ces substances n'est pas réelle et qu'il s'agit d'une élévation en valeur relative; celle-ci dépendant uniquement de la concentration du sang observée chez les animaux surrénalectomisés, par suite d'un trouble du métabolisme de l'eau.

On peut enfin suggérer qu'il y a tout simplement une rétention d'azote dans les humeurs, soit à cause d'une imperméabilité rénale aux substances azotées, soit par suite d'une chloropénie ou d'une chloropexie, la baisse du Cl. sanguin étant notée par certains expérimentateurs.

Quelques expériences peuvent venir à l'appui de certaines de ces suggestions, par exemple celles qui montrent à la suite de la décapsulation, soit un trouble du métabolisme de l'eau, soit des altérations rénales, soit des modifications des composés électrolytiques du sang. Nous allons les rapporter en insistant uniquement sur les observations

qui décèlent un désordre du métabolisme hydrique ou des altérations du rein parce qu'elles intéressent plus directement notre expérimentation.

I. — LE MÉTABOLISME DE L'EAU DANS L'INSUFFISANCE SURRÉNALE

A) *Concentration du sang.*

L'attention des expérimentateurs fut attirée sur la difficulté des ponctions veineuses due au collapsus veineux et à la concentration du sang qui s'établissent de bonne heure chez l'animal surrénalectomisé. Aussi, nombreuses furent les recherches entreprises dans ces dernières années sur le métabolisme de l'eau et son rôle possible dans la pathogénie de l'insuffisance.

Déjà ROWNTREE, en 1925, détermine le volume du sang chez des addisoniens. Chez un malade présentant un état analogue au choc, il constate que le taux du sang en eau diminue.

Cette observation fut l'année suivante confirmée par l'expérimentation de LUCAS (1926). Pour lui, le sang devient plus dense et le taux globulaire peut arriver à 60 %. Le début de la concentration du sang du chien commence bientôt après l'opération et augmente rapidement chez le chien survivant peu, graduellement au cours d'une insuffisance chronique.

STEWART et ROGOFF, à peu près en même temps que le précédent auteur, observent la concentration du sang des chiens opérés, vers la fin de la période de survie, cette concentration étant légèrement en avance sur le début des signes terminaux.

SWINGLE (1927) apporte la preuve d'une concentration marquée du sang 18 à 20 heures avant la mort chez le chat. ZWEMER considère la concentration sanguine chez cet animal comme la preuve d'un défaut des constituants liquides.

La même année, HARTMAN, MAC-ARTHUR, GUNN, HARTMAN et MAC DONALD montrent, ainsi que BANTING et GAIRNS, l'augmentation des solides du sang chez le chat et le chien depuis l'intervention jusqu'à la mort (chose vue bien avant eux par GRADINESCU en 1913).

Des résultats intéressants ont été apportés en 1930 par LELAND, WYMAN, SUDEN qui ont poursuivi leurs recherches sur des rats, en insuffisance surrénale, en état de choc anaphylactique ou en état de choc histaminique.

Après avoir déterminé chez les rats normaux une moyenne du rapport globulo-plasmatique, et du poids du sang au poids total du corps, ils étudient l'animal surrénalectomisé qui présente dans les stades finaux de l'insuffisance quelque réduction dans le volume du sang, principalement due à la réduction du volume du plasma. Le manque de tissu chromaffine seul ne leur paraît pas avoir d'effet sur le volume sanguin, ce qui a été déjà énoncé par KELLAWAY et COWELL (1922).

Une nouvelle preuve de la diminution du volume sanguin, en particulier du plasma (comme le décrivent VIALE et BRUNO (1927) qui voient dans ce changement un facteur important des symptômes et de la mort dans l'insuffisance surrénale), a été donnée par COREY et BRITTON (1932). Après surrénalectomie, des changements numériques très marqués se produisent dans les éléments cellulaires sanguins. Pour les auteurs, l'augmentation des érythrocytes jusqu'au taux de 50 % est probablement due à la baisse de l'eau du plasma et le retour au pourcentage normal après

injection d'extrait cortical viendrait confirmer le rôle de la surrénale corticale sur le métabolisme de l'eau.

B) *Mécanisme de la concentration du sang.*

Diverses explications tendent à élucider ce mécanisme. Pour certains, le rein joue le rôle principal dans cette concentration, pour d'autres une hydrophilie spéciale des tissus développée au cours de l'insuffisance surrénale en est le facteur principal. Quelques auteurs incriminent simultanément les deux processus.

1° *Rôle de l'élimination rénale de l'eau.* — Si la quantité d'eau éliminée est importante, amenant une balance d'eau négative, il est possible que ce mécanisme soit la cause de l'hémoconcentration.

LOEB, ATCHLEY, BÉNÉDICT, LELAND décrivent un accroissement de l'excrétion urinaire de l'eau chez les animaux décapsulés et concluent que les glandes surrénales ont un effet régulateur du métabolisme du sodium et de la fonction rénale.

Pareille affirmation se trouve dans la publication de HARROP, SOFFER, ELLSWORTH et TRESCHER qu'il y a accroissement réel dans le volume de l'urine après arrêt des injections d'extrait chez des animaux décapsulés et traités. Il est donc évident pour eux que l'hormone exerce directement une influence régulatrice sur l'excrétion rénale de l'eau. Reprenant les études d'hydratation des tissus chez le chien et le rat, ils ne trouvent pas chez l'animal mourant d'insuffisance de réduction appréciable de la teneur en eau du foie et du muscle malgré la perte de poids considérable. Des comparaisons faites avec les mêmes tissus chez des animaux normaux, il résulte que les différences du taux de l'eau tissulaire sont moindres que 2 %.

Mais d'autres auteurs, SILVETTE et BRITTON (1930) constatent, au contraire, une diminution de l'élimination aqueuse. Le rein peut eux ne paraît pas pouvoir être le facteur de la concentration du sang.

2° — *Rôle de la rétention tissulaire.* — SILVETTE et BRITTON (1930) ont étudié la teneur en eau des tissus musculaire et hépatique; l'examen des muscles et du foie, qui chez le rat constituent plus de la moitié du poids total, révèle une augmentation notable de la teneur en eau de ces tissus.

N° des rats normaux	foie	Contenu en eau tissu du corps	sang	urée
40	70.7 %	68.1 %	82 %	4.5 gr. p. 1.000
41	70 %	68.3 %	83.5 %	4.5 gr. »
42	71 %	67.7 %	82.5 %	4.5 gr. »
en insuffisance				
18	72.4 %	69.9 %	80.7 %	68 gr. p. 1.000
43	74.8 %	69.5 %	81.3 %	28.3 »
92	74.2 %	69.1 %	81.0 %	37 »

Il y a donc dans l'insuffisance rétention d'une quantité considérable de fluides dans les tissus, dans le but, pensent les auteurs, de procéder à la dilution des produits terminaux du catabolisme ou d'atténuer la toxicité de produits qui, en l'absence de corticale surrénale, ne peuvent être facilement éliminés. Peut-être faut-il incriminer comme le fait GRADINESCU une augmentation de la perméabilité des parois vasculaires permettant au plasma de s'échapper vers les tissus avides d'eau. BRITTON et SILVETTE pensent qu'il est possible d'établir une relation entre l'hydrophilie du tissu hépatique et des muscles et l'abaissement de leur taux de glycogène: l'administration d'extrait cortical en augmentant ce taux libère l'eau de ces tissus, d'où dilution san-

guine, diurèse et par conséquent réduction de l'urée sanguine dont la rétention serait due à la faible quantité de liquide émis par le rein dans l'insuffisance surrénale.

VIALE et BRUNO (1927), WINTER et HARTMANN (1933) constatent l'augmentation de la teneur en eau du tissu musculaire après surrénalectomie et l'expliquent par l'augmentation de perméabilité des endothéliums vasculaires. MONAURI (1929) a vu également une hydrophilie considérable du tissu musculaire.

Enfin, nous devons mentionner l'opinion de BRIDGE et BRIDGES (1931) et de PUCKETT et WILEY (1932) qui rendent indépendantes du taux des hydrates de carbone les valeurs augmentées de l'eau contenue dans les tissus de l'animal en insuffisance, différant donc des idées de BRITTON et SILVETTE.

Une cause importante de la baisse de l'eau du plasma et du chlorure de sodium sanguin résiderait donc dans les propriétés nouvelles des tissus hépatiques et musculaire en particulier, mais aussi à un degré moindre de la peau et du squelette.

Les expériences publiées en 1934 par GILMAN apportent une autre explication à ce fait. Il met des chiens normaux dans des conditions analogues à celles des chiens décapsulés, en ce qui concerne le sodium, en leur faisant perdre ce métal sans perte concomitante d'eau et de potassium. Il injecte pour cela dans le péritoine du glucose isotonique et retire après établissement de l'équilibre ionique un volume de liquide égal à celui injecté. Un tel procédé amène une chute marquée dans la concentration du sérum en sodium, chose déjà constatée souvent au cours de l'insuffisance surrénale. Cette baisse et la chute concomitante de la pression osmotique du sérum va occasionner un déplacement d'eau vers les cellules, d'où dépression accentuée du fluide extra-cellulaire se traduisant par un accroissement de den-

sité du sérum sanguin et une chute de la pression sanguine. En somme, il obtient ainsi des modifications analogues à celles que nous avons déjà rapportées et l'augmentation de la teneur en eau des divers tissus du corps peut relever de cette pathogénie.

Enfin, l'action de l'extrait cortical surrénal sur le métabolisme de l'eau donne aussi des indications sur la possibilité de la rétention de celle-ci au niveau des tissus de l'animal décapsulé, la dilution sanguine qui suit l'injection d'extrait alors que l'animal n'absorbe aucun liquide, permettant de penser à une libération de l'eau en excès des tissus.

SWINGLE, PFIFFNER, VARS, BOTT et PARKINS (1933) montrent que la pression sanguine et la concentration en hémoglobine du sang du chien opéré et en insuffisance surrénale revient à la normale après l'injection d'extrait et ceci malgré le défaut de liquides et de nourriture. Le chien surrénalectomisé et en insuffisance est apparemment incapable de diluer son sang, donc de restaurer le volume habituel du liquide en circulation; cependant, en quelques heures, après injection d'une quantité convenable d'extrait cortical, le chien montre une dilution sanguine marquée.

HARROP et WEINSTEIN (1933) font des remarques analogues : chez l'animal capsulectomisé et dont le sang est concentré, les seuls liquides pouvant être utilisés pour la dilution sont ceux présents dans le corps au moment de l'injection d'hormone: celle-ci aurait comme rôle dans la lutte contre l'insuffisance, la mobilisation de liquide des tissus et des espaces interstitiels vers le courant sanguin. Leurs chiens présentent, dès le jour même de la suppression de l'extrait, une diminution du volume du plasma, constatée à l'hématocrite et pouvant dans les jours qui suivent arriver à une baisse de 30 à 45 %. Le deuxième jour se voit la baisse de la pression sanguine, et au 6^e jour, après que

l'animal a refusé la nourriture et que les signes d'asthénie et de spasmodicité apparaissent, la pression sanguine tombe brutalement entre 60 et 80 millimètres de mercure. Les auteurs concluent que le transfert de fluide du plasma vers les tissus expliquera les signes qui suivent l'arrêt des injections d'hormone aussi bien que l'issue fatale. Il n'est nullement besoin pour cela d'invoquer l'action antitoxique possible de la corticale ou de son hormone sur quelque produit du métabolisme.

Les expérimentations précédentes signalent une élimination exagérée de l'eau par le rein, fait qui d'après d'autres recherches n'existe pas. La rétention d'eau au niveau des tissus est également montrée et suivant les auteurs, l'un ou l'autre de ces faits est invoqué pour expliquer la concentration du sang chez l'animal surrénalectomisé.

3° A côté de ces interprétations qui ne mettent en cause qu'un seul facteur rénal ou tissulaire, nous trouvons des recherches qui font jouer simultanément un rôle aux deux éléments précédents.

Dernièrement SWINGLE, PFIFFNER, VARS, PARKINS (1933) rappelant les expériences de LÖB et de ses collaborateurs, de HARROP et WEINSTEIN, apportent également leur contribution à l'étude du métabolisme de l'eau. Ils ont tout d'abord remarqué que certains chiens excrétaient durant la période d'insuffisance moins d'eau que pendant le temps de bonne santé; que d'autres présentaient le phénomène contraire. Le même animal a pu suivant les jours où on le considérait, excréter durant les périodes où il présentait des signes d'insuffisance plus d'urine et plus tard moins d'urine que durant les périodes de contrôle, mais lorsque l'on tient compte dans l'analyse de ces faits de la nourriture et de l'eau absorbée, on voit que les animaux qui ne reçoivent plus d'extrait cortical rejettent une quantité d'urines su-

périeure à la quantité habituellement émise. La balance de l'eau est négative dès que le chien privé d'extrait prend moins de nourriture et de liquide, mais les auteurs ne pensent pas que cette élimination urinaire soit suffisante pour rendre compte de la diminution observée dans le volume du sang et du plasma et celle de la baisse de la pression artérielle.

Ils estiment qu'à côté de cet accroissement de la perméabilité rénale vis-à-vis de l'eau doit exister une diminution des échanges de l'eau dans le sens tissus-sang.

Ils prétendent d'autre part que chacun de ces deux phénomènes est incapable d'expliquer à lui seul les diverses modifications que nous avons déjà signalées au cours de l'insuffisance surrénale. Par exemple l'augmentation de l'excrétion urinaire est incapable d'expliquer pourquoi à la mort certains organes, tels le foie, les muscles, la peau peuvent avoir une teneur en eau normale ou même être plus riches en eau que les tissus normaux. De même il serait difficile d'expliquer par un trouble rénal les changements qui se produisent après l'injection de quantités notables d'hormone corticale chez des sujets en asthénie, alors que l'animal n'absorbe pas de liquide.

On a souvent observé en effet chez des animaux traités par l'extrait cortical, malgré que la quantité journalière d'urines soit plus grande encore que durant la période d'insuffisance, l'augmentation du volume total du sang, la hausse de la pression artérielle et la diminution de la concentration sanguine.

Il faudrait donc bien invoquer, en plus de ce facteur rénal une action de l'hormone corticale sur les tissus, permettant de mobiliser les liquides de l'organisme: ainsi pourrait-on trouver dans les tissus et les espaces interstitiels la cause de ces modifications sanguines.

c) *Rôle possible de ces faits dans l'accroissement des composés azotés du sang?* — La diminution du volume du plasma sanguin, quelles qu'en soient les causes, peut expliquer l'augmentation du taux de l'azote par le mécanisme de la concentration. Nous trouvons cette opinion dans les travaux récents de SWINGLE, PFIFFNER, VARS, PARKINS (1933); pour eux l'hémo-concentration constatée par de nombreux expérimentateurs, jouerait un rôle dans la concentration des protéines et des solides du sang. HARROP, WEINSTEIN, SOFFER et TRESCHER signalent que ce même mécanisme explique dans leurs expériences les augmentations des divers composés azotés du sang. Enfin SWINGLE et ses collaborateurs (1934) insistent à nouveau sur ce rôle de la concentration sanguine dans la hausse des divers composés azotés du sang.

Les autres auteurs que nous avons cités dans ce chapitre n'ont pas envisagé dans leurs discussions l'augmentation de l'azote sanguin au cours de l'insuffisance surrénale et n'ont par conséquent pas discuté la possibilité de l'action de la concentration sanguine sur cette élévation.

II. — LE CHLORURE DE SODIUM DU SANG DANS L'INSUFFISANCE SURRÉNALE

L'étude des néphrites chroniques a permis de souligner l'importance des rapports entre l'azotémie et la déchloration de l'organisme. Aussi envisageons-nous dans ce chapitre les modifications du NaCl sanguin au cours de l'insuffisance surrénale.

a) *Le chlorure de sodium dans l'insuffisance surrénale.* — Le dosage du chlore sanguin a montré à la plupart des expérimentateurs une baisse des chlorures. LUCAS trouve chez

ses chiens un taux de 7 p. 1.000. LœB signale l'hypochlorémie des addisoniens qu'il rapproche de la baisse des chlorures trouvée au cours de certains états pathologiques: acidose diabétique, choléra, obstruction intestinale haute, etc...

ROGOFF et STEWART ne trouvent qu'une légère baisse. SWINGLE (1926) voit leur taux inchangé, mais dans des expériences postérieures décrit également l'hypochlorémie. SILVETTE et BRITTON, HARROP et WEINSTEIN, SWINGLE, PFIFFNER, VARS, PARKINS mentionnent aussi cette diminution des chlorures que certains considèrent comme surtout liée aux vomissements et à la diarrhée.

LœB, ATCHLEY, BENEDICT, LELAND par contre ne reconnaissent aucune influence dans ces baisses du NaCl à ces voies d'élimination anormales. Ayant entrepris l'étude des ions chlore et sodium du sang des chiens, ils en arrivent aux conclusions suivantes: « la concentration du sodium décroît chez les chiens opérés de même que chez les chats surrenalectomisés ou les addisoniens: cette déperdition intéresse à la fois les chlorures et les carbonates sanguins: l'ion chlore se conduit après la surrenalectomie d'une façon analogue à l'ion sodium, mais sa baisse n'est pas équivalente ».

Et le tableau suivant montre ces faits:

Dates	2 novembre	4 novembre	11 novembre
2 ^e surrenalectomie . . .		+	
Cl m.eq. par litre . . .	108.5		88.8
Na m.eq. par litre . .	147.3		127.5
Dates	25 octobre	12 décembre	18 décembre
2 ^e surrenalectomie . . .		+	
Cl m.eq. par litre . . .	107.9		100
Na m.eq. par litre . .	146.5		132.8

Dates	18 janvier	23 janvier	24 janvier
2 ^e surrénalectomie....	+		
Cl m.eq. par litre....	107.9	87.1	89.2
Na m.eq. par litre...	149.6	118	119.5

MARINE et BAUMANN, ZWEMER, BAUMANN et KURLAND ont fait des constatations analogues aux précédentes.

b) *Causes de la baisse du chlorure de sodium sanguin dans l'insuffisance surrénale.* — Trois facteurs peuvent être incriminés pour expliquer cette baisse de NaCl sanguin: une élimination par voies anormales (vomissements, diarrhée); une déperdition exagérée par voie rénale; une fixation anormale de NaCl au niveau des tissus.

Discutons rapidement la possibilité des éliminations par la voie gastrique et intestinale, admise par certains auteurs, discutée et niée par d'autres. BARTING et GAIRNS, ROGOFF et STEWART pensent que l'intestin éliminerait ainsi au cours de l'insuffisance surrénale des substances toxiques, en même temps que de l'eau et du NaCl ce qui cause l'état anormal de l'intestin à l'autopsie. Le processus ainsi invoqué serait donc analogue aux vomissements rencontrés vers la fin de l'évolution des néphrites chroniques azotémiques, mais dans des travaux plus récents, HARROP et WEINSTEIN (1933) entre autres, ne rencontrent pas ces vomissements et cette diarrhée chez les animaux en insuffisance, ou seulement dans les derniers stades de survie. Ils sont donc incapables d'expliquer les modifications sanguines antérieures à eux.

Il est également fort intéressant de tenir compte des éliminations rénales, le chlorure de sodium étant excrété en quantité anormalement accrue au cours de l'insuffisance comme en font foi les expériences et les observations de

LÖEB et ses collaborateurs, de HARROP, SOFFER, ELLSWORTH et TRESCHER, de SILVETTE. LÖEB attire encore tout dernièrement l'attention sur la perte frappante du sodium au cours du développement de l'insuffisance, perte résultant de l'accroissement d'excrétion du sodium dans l'urine. Seul LUCAS (1926) n'a pas constaté cette augmentation de l'excrétion urinaire du NaCl.

L'élimination urinaire exagérée de l'eau et du NaCl semblerait donc jouer un rôle important. La déperdition de ces corps est retrouvée par la majorité des expérimentateurs, mais SWINGLE, PEIFFNER, VARS et PARKINS font remarquer que celle-ci est incapable à elle seule d'expliquer les symptômes observés et signalent qu'une déperdition telle qu'ils en ont rencontrée (430 cc. de plus que la quantité normale pendant le cycle entier de l'insuffisance chez le chien) est malgré tout assez modérée. Pour LÖEB, ATCHLEY, BÉNÉDICT et LELAND l'excrétion urinaire serait à considérer surtout en ce qui concerne le sodium dont la quantité totale et la concentration d'élimination augmentent malgré l'augmentation de volume de l'urine.

Tout dernièrement, SILVETTE (juin 1934) montre que les chlorures du plasma sanguin baissent lentement mais régulièrement cependant que le phénomène contraire se produit au niveau des tissus musculaires et hépatiques chez l'animal surrénalectomisé. Cette augmentation en NaCl du taux des tissus de l'animal surrénalectomisé n'est pas encore souvent signalée, mais si elle est confirmée on peut discuter qu'elle puisse jouer un rôle important dans la baisse du NaCl sanguin.

c) *Rôle possible de cette baisse du NaCl sanguin sur l'augmentation de la teneur sanguine en azote.* — Dans certains types de néphrites chroniques urémigènes, la priva-

tion de sel augmente l'azotémie et son administration l'abaisse.

Un lien entre ce sel et la rétention des corps azotés est signalé par HARROP, SOFFER, ELLSWORTH, TRESCHER ; ces auteurs, dans une publication récente (1933), écrivent : « Les relations réciproques qui existent entre la concentration du plasma en chlorure de sodium et l'urée, pendant la période de cessation de l'extrait et celle de récupération qui suit sa reprise rappellent la théorie récemment remise à la mode par BLUM et ses collègues, par HARTMAN et DANOW, que la rétention de l'azote uréique peut compenser la perte des électrolytes en vue du maintien de l'équilibre osmotique du sang.

Nous pouvons donc conclure des recherches rapportées au sujet de ces électrolytes, que l'on peut observer dans l'insuffisance surrénale une baisse du NaCl. Avons-nous affaire à une chloropénie vraie ou simplement à une chloropexie ? De nouvelles recherches sont nécessaires pour éclaircir ce point.

Cette chloropénie joue-t-elle un rôle dans l'azotémie de l'insuffisance surrénale ? C'est un fait qui mérite vérification. On ne peut qu'être frappé par l'heureux effet de l'injection d'NaCl dans le traitement palliatif de l'insuffisance surrénale expérimentale. BANTING et GAIRNS (1926), ROGOFF et STEWART (1926), YONCKMANN (1928), SWINGLE, PFEIFFER, VARS, PARKINS (1933) prolongent, en effet, la survie des animaux décapsulés par l'injection intraveineuse de solutions glucosées, de Ringer, de solutions salines isotoniques et hypertoniques.

III. — ALTÉRATIONS RÉNALES ANATOMIQUES OU FONCTIONNELLES

Peut-on trouver à la lecture des recherches des divers auteurs qui ont étudié l'insuffisance surrénale des arguments permettant de suggérer une atteinte possible de la fonction d'élimination des corps azotés par le rein?

Les altérations anatomiques et les troubles fonctionnels de l'élimination rénale peuvent être incriminés.

a) *Les lésions rénales.* — Les divers auteurs ne sont pas d'accord sur le point de savoir si le rein des animaux surrénalectomisés présente des modifications anatomiques.

Parmi les premiers expérimentateurs, MARSHALL et DAVIS (1916) ne décrivent aucun changement histologique au niveau du rein chez le chat en insuffisance. STEWART et ROGOF signalent simplement que chez certains animaux les reins sont congestifs.

BANTING et GAIRNS (1926) au contraire, constatent que leurs chiens d'expérience ont des lésions rénales nettes: ils décrivent l'hyperhémie rénale qui en certaines zones arrive même à donner de petites hémorragies. Les tubes contournés présentent un gonflement trouble et on rencontre dans leur lumière des moules de cylindres albumineux: toutefois ils n'attachent pas à ces lésions anatomiques une importance spéciale.

SWINGLE en 1927 pense comme MARSHALL que les reins ne présentent pas de lésions évidentes. Mais plus tard (1933) on trouve signalée dans le protocole d'autopsie des chats étudiés par SWINGLE et PFIFFNER la présence au niveau du rein d'un important dépôt de graisses.

GUNN, CORI, HARTMAN (1927), suivent jusqu'à leur mort des rats et des cobayes qui ont été préalablement décap-

sulés. L'examen des pièces anatomiques permet le diagnostic rétrospectif de néphrose lipoidique chez la majorité des animaux opérés.

Dans une publication de 1928, MARINE rapporte les résultats obtenus au cours de son expérimentation sur le chien, le chat, le lapin et le rat: il observe soit des lésions de néphrite aiguë, soit des altérations relevant de la néphrose lipoidique. Le chat est de tous ces animaux celui qui présente les modifications rénales les plus remarquables; le lapin et le rat n'étant que beaucoup moins affectés.

ZWEMER et MAC-MAHON (1929) ont décrit l'apparition de grandes quantités de substances grasses dans les tubes contournés des rats surrénalectomisés et ils font remarquer que cette accumulation est d'autant plus grande que le temps de survie du sujet est plus long.

WYMAN et WALKER ont vu également des rats, animaux permettant d'obtenir une insuffisance surrénale assez longue, présenter à l'autopsie des lésions nettes de néphrite et de néphrose lipoidique.

Enfin, dans un travail récent, SWINGLE, PFIFFNER, VARS, PARKINS (1933) ont également signalé au niveau du rein de notables changements dans la structure de cet organe et en particulier des lésions nettes de dégénérescence grasseuse.

b) *Altérations fonctionnelles.* — A-t-on indiqué au cours de l'insuffisance surrénale un déficit rénal fonctionnel? On a étudié à ce point de vue le pouvoir rénal d'élimination de certains colorants, le pouvoir de concentration de l'urée urinaire et les possibilités d'une insuffisance d'excrétion de celle-ci par oligurie.

Les épreuves d'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine montrent une diminution de l'excrétion rénale de ce corps, dans les expériences de MARSHALL et DAVIS (1916),

Par contre BRITTON et SILVETTE (1933) n'ont pas constaté de différences dans l'élimination de ce colorant chez les animaux sains et les sujets surrénalectomisés.

BRITTON et SILVETTE au cours de leurs expériences étudiaient le pouvoir de concentration de l'urée par le rein en vue de l'élimination de ce corps. Du tableau suivant que nous leur empruntons ils tirent la conclusion que ce pouvoir de concentration n'est pas atteint. Pour eux en effet, si l'on tient compte de l'élimination de l'urée par centimètre cube d'urine émise, il n'y a pas de différence importante dans l'excrétion comparée des animaux normaux ou surrénalectomisés: la seule différence notable étant dans le volume d'urine éliminé.

N° des rats	solutions injectées	volume d'urine		urée excrétée	
		p. 100 gr. de corps	total	par c.c.	total
3 normal	0	4 cc. 5	5.9	1.5	9 mgr.
8 opéré	0	4 cc. 1	4.4	1.9	8 mgr. 5
2 normal	Eau	17 cc. 4	23.3	0.5	11 mgr. 1
4 opéré		3 cc. 9	5.1	1.3	6 mgr. 2
4 opéré traité extrait		17 cc. 0	20.4	0.7	12 mgr. 8
4 normal	NaCl	20 cc. 3	27.8	0.5	12 mgr. 8
4 opéré		8 cc. 2	8.4	1	8 mgr. 1
4 opéré traité		18 cc. 4	20.0	0.6	11 mgr. 5
5 normal	Urée	20 cc. 2	27.9	1.1	30 mgr.
4 opéré		1 cc. 5	2	0.5	0 mgr. 9
5 opéré traité		18 cc. 7	23.2	1.4	32 mgr. 1

A notre avis on peut, de l'examen de ce tableau tirer au contraire la conclusion que le pouvoir de concentration de l'urée par le parenchyme rénal est modifié en moins. C'est particulièrement net chez les animaux qui ont reçu des injections d'urée puisque à la suite de l'administration

de ce diurétique les animaux surrénalectomisés non traités présentent non seulement une diu­sée inférieure à celle des animaux témoins, mais aussi un pourcentage d'urée urinaire inférieur de plus de la moitié.

L'existence d'azotémie par oligurie peut être également envisagée, comme l'indiquent BRITTON et SILVETTE, au cours de l'insuffisance surrénale. La baisse de la tension artérielle a parfois été rendue responsable de cette oligurie entraînant un défaut d'excrétion de l'urée. Mais plusieurs expérimentateurs nient cette oligurie, décrivent au contraire une augmentation du volume de l'urine journalièrement émise et ne voient baisser la pression sanguine qu'après l'apparition de la hausse de l'azote non protéique du sang.

*
**

Il ressort des recherches que nous rapportons ici, que l'augmentation des composés azotés du sang dans l'insuffisance surrénale a été rapportée par de nombreux auteurs sans qu'ils lui attribuent un rôle quelconque dans la genèse de l'insuffisance surrénale. Généralement cette hausse reste sans explications.

Nous avons groupé dans le précédent chapitre des résultats, à infirmer ou à confirmer les suggestions que nous soulèverons à ce moment-là.

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES

Nous avons expérimenté sur des chiens que nous avons décapsulés en un temps et en deux temps. Nous avons prélevé sur eux des échantillons de sang avant et après la décapsulation, pendant toute la durée de la période de survie.

I. — TECHNIQUES OPÉRATOIRES

a) *L'anesthésie.* — Certains de nos animaux ont été endormis grâce à une injection de somnifène intra-veineux (1/3 de cc. par kg) après injection préalable de morphine. Mais c'est une anesthésie choquante que nous avons bientôt abandonnée pour utiliser l'anesthésie à l'éther. Au début nous avons injecté avant l'inhalation d'éther, de la mor-

phine. Nous avons rapidement abandonné l'emploi de la morphine, malgré qu'en l'absence de celle-ci une plus grande dose d'éther soit nécessaire. Nous avons en effet observé que les animaux surrénalectomisés paraissaient plus sensibles à la morphine qu'à une plus forte dose d'anesthésique. Dans nos anesthésies à l'éther les animaux se réveillent aussitôt après la fin de l'intervention.

Nous avons rejeté le chloroforme par crainte de la syncope adrénalino-chloroformique.

b) *Les techniques chirurgicales.* — Nous remercions le Docteur L. GONDARD d'avoir bien voulu assumer la tâche délicate de pratiquer les interventions chirurgicales que nous rapportons ci-dessous.

Les deux capsules sont enlevées suivant le même procédé. La glande est abordée par la voie lombaire, ce qui entraîne un choc moindre que la laparotomie médiane ou latérale. Nous pratiquons une incision de quatre travers de doigts, partant de l'angle costo-vertébral et suivant à peu près la bissectrice de cet angle.

Les formations vasculo-nerveuses du 12^e paquet intercostal et de la 1^{re} paire lombaire sont généralement sectionnées si leur écartement ne permet pas un jour suffisant. Il importe dès ce temps de pratiquer une hémostase de la paroi très soigneuse; sinon l'hémorragie gênera considérablement les temps suivants.

La glande droite adhère étroitement dans la majorité des cas à la veine cave inférieure; il faut donc pratiquer un prudent décollement. Le tronçon veineux capsulo-cave ayant quelques millimètres de longueur au maximum et perdu au milieu d'adhérences vasculo-glandulaires est alors d'une découverte délicate.

Plus facile est la disséction de la veine lombo-capsulaire et sa ligature avant le hile de la surrénale; la ligature du tronçon capsulo-cave permet alors la libération de la glande d'avec la veine cave.

Restent alors les diverses formations vasculo-nerveuses qui retiennent la glande à la paroi. Le simple arrachement de ces vaisseaux et nerfs permet la libération définitive de la glande; il s'ensuit une petite hémorragie durant quelques minutes qui s'arrête spontanément, rendant par conséquent inutile la ligature systématique de ces dernières formations.

A gauche l'intervention est beaucoup plus facile car l'accès sur la capsule à enlever est bien plus rapidement obtenu.

Parfois la glande est étroitement adhérente à la veine rénale gauche. A un examen superficiel la veine surrénale gauche paraît se jeter dans celle-ci, reproduisant la disposition anatomique rencontrée chez l'homme: il n'en est rien, et une dissection attentive montre le trajet de la veine surrénale gauche jusqu'à la veine cave où elle se jette. Il sera plus commode de pratiquer ici la ligature du segment vasculaire efférent, sa longueur étant de 1 à 2 centimètres. La particularité la plus intéressante de la surrénale gauche est le tronc nerveux important qu'elle reçoit par son pôle supérieur, sur le bord interne, et qui doit être sectionné aux ciseaux. Parfois aussi un vaisseau veineux assez important pour nécessiter une ligature accompagne le tronc nerveux.

Nous fermons la paroi par une suture à points séparés.

c) *Soins post-opératoires.* — Immédiatement après l'intervention les animaux sont réchauffés et mis dans une cage aménagée à cet effet. A cause de la longueur de l'anès-

thésie, les chiens endormis au somnifène sont suivis de très près après l'intervention et soigneusement réchauffés dans les premières heures qui la suivent.

Les chiens opérés ne reçoivent aucun aliment dans les 10 heures qui suivent l'intervention; on leur permet seulement de l'eau aussitôt qu'ils veulent boire. Lorsque les animaux ont pu manger après la décapsulation nous les avons mis strictement à un régime mixte avec prédominance hydro-carbonée.

Il ne reste plus alors qu'à pratiquer aux moments favorables suivant l'état du chien, qui est alors suivi attentivement jusqu'à sa mort, les prélèvements de sang successifs.

Après la mort de l'animal, l'autopsie nous permet toujours de constater que l'ablation des deux surrénales a été correctement pratiquée, qu'il n'y a pas eu de fragments glandulaires perdus dans la masse graisseuse et laissés en place, bref, qu'il n'y a aucune critique à adresser à la correction de l'exérèse glandulaire. Nous prélevons également un rein aux fins d'analyse histo-pathologique et nous assurons de l'absence de toute hémorragie et de toute lésion des organes qui auraient pu être atteints au cours de l'intervention.

II. — LES TECHNIQUES CHIMIQUES

Les dosages des composés azotés du sang de nos animaux d'expérimentation ont été faits suivant les procédés envisagés ci-après. Le docteur P. MONNIER a bien voulu nous rendre la tâche plus facile et se charger de ces recherches délicates. Nous lui exprimons ici nos plus vifs remerciements.

Toutes ces recherches ont séparément porté sur les globules et le plasma des échantillons prélevés, ce qui nous permet de suivre plus étroitement et de mieux analyser les variations des corps étudiés.

a) *Prélèvement du sang.* — Le sang est prélevé à la jugulaire toutes les fois que cette ponction est possible; les veines des membres que l'on peut facilement utiliser pour l'anesthésie au somnifène ne nous permettraient pas d'obtenir aussi facilement les cinquante centimètres cubes nécessaires à nos dosages. Le prélèvement est en général très facile sur le chien normal, aussi sur les chiens non opérés la ponction de la jugulaire nous a toujours suffi. Chez le animaux décapsulés il est souvent beaucoup plus difficile d'obtenir la quantité de sang désirable. Après l'intervention un véritable collapsus veineux peut se manifester et rendre même la prise de 50 cc. de sang jugulaire impossible. Nous avons alors été dans l'obligation de pratiquer la ponction du cœur au niveau du ventricule droit. Nous restons ainsi dans des conditions expérimentales identiques aux précédentes puisque nos dosages sont toujours faits sur du sang veineux. Deux inconvénients importants sont à éviter : l'hémolyse et la coagulation du sang.

On sait que l'hémolyse du sang de chien se fait avec une grande rapidité. Dans tous les cas où le sang recueilli est abandonné trop longtemps dans le récipient une destruction des globules rouges se produit.

Pour éviter une erreur irréparable dans les dosages respectifs des globules et du plasma, nous avons soin de centrifuger l'échantillon recueilli dans le plus bref délai et de pratiquer aussitôt après la séparation des globules et du plasma.

La coagulation est un inconvénient important chez les animaux décapsulés et il devient nécessaire d'empêcher celle-ci de se produire durant le prélèvement. Aussi employons-nous toujours un anticoagulant: l'oxalate de potassium: 1/3 de cc. de la solution à 33 %, pour 50 cc. de sang. Nous pouvons ainsi négliger le facteur de dilution dont il faudrait tenir compte si l'on employait un volume plus important d'une solution moins concentrée.

L'oxalate de potassium, comme l'indiquent Ch. O. GUILLAUMIN dans le *Bulletin de Chimie Biologique* (avril 1930) et MONNIER (thèse de Montpellier 1930) est parmi les composés salins destinés à empêcher la coagulation celui qui change le moins la répartition initiale des éléments diffusibles entre les globules et le plasma.

b) *Appréciation de la concentration.* — Le rapport globules-plasma est établi par comparaison des volumes respectifs de plasma et de globules obtenu par centrifugation de 10 minutes et par l'hématocrite. Les résultats ainsi obtenus sont concordants.

c) *Dosages des composés azotés.* — Les dosages des corps azotés sanguins vont être effectués sur le plasma et les globules après dilution de ceux-ci au tiers pour obtenir une dilution des protéines globulaires comparable à celle du plasma.

a) *Indice hypobromite.* — Cette recherche est pratiquée après désalbumination par l'acide trichloracétique à 20 % suivant la technique de MOOG. Le dosage de l'azote hypobromite est rapidement pratiqué et nous permet de suivre avec

les variations de ces corps les progrès de l'insuffisance sur-rénale de nos chiens.

b) Dosage de l'azote total. — (Azote protéique plus azote non protéique). — 1° *Transformation de l'azote en sulfate d'Ammonium*. — On opère sur une dilution au 1/60^e pour les globules et au 1/20^e pour le plasma.

On met dans un tube de VIOLETTE quelques atmosphères de GERNEZ pour régulariser l'ébullition et éviter ainsi les projections, un cristal de So^4Cu et de So^4K_2 de la grosseur de têtes d'épingle. So^4Cu sert de catalyseur. So^4K_2 élève la température. On ajoute ensuite 1 cc. de la solution de globules ou de plasma, 1 cc. d'acide sulfurique pur et quelques gouttes d'acide trichloracétique qui favorisera la destruction.

On chauffe le tube à essai, la masse commence à charbonner, on continue à chauffer jusqu'à décoloration complète. Cette opération dure environ dix minutes, la décoloration n'est jamais parfaitement complète pour les globules, par suite de la présence du fer de l'hémoglobine.

2° *Distillation de l'Ammoniaque dans un courant de vapeur d'eau*. — On déplace l'ammoniaque du liquide obtenu dans l'opération précédente à l'aide d'une base forte, (lessive de soude) et on distille dans un appareil de PARNAS et WAGNER. On recueille l'ammoniaque dans une solution titrée d' HCl N/70. Cette opération dure 3 minutes. Le liquide acide ainsi obtenu est porté à l'ébullition pour chasser le CO_2 , le rouge de méthyle réactif indicateur employé étant très sensible au CO_2 .

L'excès d'acide est dosé à l'aide d'une solution de soude N/70.

Calculs. — La différence entre le nombre de cc HCl N/70 et de soude N/70 multipliée par le coefficient 0,2 donne en milligrammes la valeur de l'azote total.

c) Azote total trichloracétique. — Le plasma et les globules sont désalbuminés par l'acide trichloracétique à 20 % suivant la technique de Moog:

5 cc. de plasma ou de globules au 1/3.

5 cc. d'acide trichloracétique à 20 %.

On prélève 2 cc. de filtrat trichloracétique et on opère comme précédemment. La destruction est moins longue, elle dure en moyenne 2 à 3 minutes.

d) Azote protéique. — On obtient par une simple soustraction:

Azote total — Azote trichloracétique = Azote protéique.

Pour avoir le taux des protéines globulaires ou plasmatiques on multiplie le chiffre d'azote protéique par 6.25. Les raisons du choix de ce coefficient sont exposées dans la thèse de MONNIER.

e) Azote total phosphotungstique: — (Azote non protéique. — Indice polypeptidémie).

Plasma et globules vont être désalbuminés suivant la technique de P. CRISTOL.

Solutions:

Solution de phosphotungstate de soude à 10 %.

Solution d'acide sulfurique 2/3 N.

La désalbumination phosphotungstique se fait sur 5 cc. de plasma ou de dilution globulaire au 1/3.

On ajoute d'abord 5 cc. de la solution de phosphotungstate de soude, puis 10 cc. d'eau distillée.

On verse en dernier lieu en agitant constamment 5 cc. de SO^4H^2 à 2/3 N et on filtre.

Nous renvoyons pour de plus amples renseignements sur ces désalbuminations trichloracétique et phosphotungstique aux travaux de P. CRISTOL (Etude sur le dosage de l'azote total non protéique (1926) et Nouvelles études sur la désalbumination du sang en vue du dosage de l'azote

total non protéique et de la détermination de l'indice de polypeptidémie (1929).

On prélève 5 cc. de filtrat phosphotungstique et on opère selon la technique déjà signalée.

Pour la destruction, il y a intérêt à chauffer fortement au début le tube de VIOLETTE pour éliminer l'eau, mais doucement lorsque la masse commence à charbonner.

f) Indice polypeptidémie. — La différence entre l'azote des filtrats trichloracétique et phosphotungstique permet de déterminer l'indice de polypeptidémie.

Ces valeurs ainsi trouvées sont exprimées en grammes et par litre de globules ou de plasma. Ayant établi le rapport globules-plasma, il est facile de calculer le taux de ces divers constituants par litre de sang.

CHAPITRE II

RESULTATS EXPERIMENTAUX PERSONNELS

Nos observations concernent onze chiens.

Parmi eux six de nos animaux sont des chiens normaux. Nous avons simplement voulu étudier chez eux le taux des divers composés azotés du sang, rechercher s'il était possible de déterminer une valeur moyenne de ces corps, voir si de grandes variations se rencontraient chez l'animal normal.

Dans la même étude nous avons aussi groupé les résultats de nos recherches chez l'animal qui a déjà été privé d'une capsule surrénale: trois de nos animaux répondent à cette condition.

Deux de nos chiens ont été utilisés pour rechercher les effets de l'anesthésie morphine-somnifène sur les composés azotés du sang.

Enfin cinq de nos animaux ont été décapsulés en un ou deux temps opératoires et les variations de leur sang en urée, azote protéique, azote trichloracétique, azote phosphotungstique et azote des polypeptides ont été suivies attentivement en même temps qu'étaient notées les modifications du rapport globulo-plasmatisque, de la température centrale, du pouls et de l'état général.

Deux animaux ont été opérés en un seul temps après anesthésie morphine-somnifène.

Les trois autres ont été décapsulés en deux temps, les deux interventions étant séparées par des intervalles de 20 à 40 jours. L'anesthésique employé dans chacun de ces cas a été différent: morphine-somnifène pour le premier de ces chiens, éther pour les deux autres.

I. — *Recherches sur les composés azotés du sang des chiens normaux, des chiens monocapsulés, des chiens normaux anesthésiés.*

Nous avons pratiqué sur 8 chiens normaux laissés à jeun depuis au moins 24 heures pour éviter les variations imputables à l'alimentation, des prélèvements de sang veineux jugulaire.

De cette expérimentation nous avons pu tirer les résultats suivants (voir tableaux I et II, pp. 79, 80) :

Le rapport $\frac{\text{globules}}{\text{plasma}}$ est évalué par la méthode de l'hématocrite et par comparaison des volumes respectifs de plasma et de globules d'un échantillon de sang centrifugé durant 10 minutes. Nous avons toujours effectué les deux évaluations et ce n'est que bien rarement que les chiffres n'ont pas exactement coïncidé. Voici du reste un relevé de quelques résultats pris au hasard :

Chiens	Rapport G/P hématocrite	Rapport G/P après centrifugation
1	55/45	55/45
2	45/55	45/55
3	36/64	36/64
4	36/64	39/61
5	50/50	50/50

1) Les chiffres exprimant la valeur de l'indice hypobromite sont très variables suivant l'animal considéré, aussi bien dans les globules que dans le plasma. Chez nos chiens normaux, le chiffre d'indice hypobromite le plus bas que nous ayons obtenu est 0 gr. 22 % dans les globules du sang du chien 5; le chiffre le plus élevé est 0 gr. 48 % dans le plasma du chien 8.

L'indice hypobromite des globules était dans trois cas inférieur à celui du plasma, dans les autres il lui était un peu supérieur le rapport $\frac{\text{indice hypobromite plasmatique}}{\text{indice hypobromite globulaire}}$ variant de 0,6 à 1,02. (Nous rappelons que chez l'homme normal ce rapport est égal à 1.)

Le taux de l'indice hypobromite rapporté au litre varie de 0,28 p. 1000 à 0,46 p. 1000. Nous avons négligé les résultats du chien 4 dont l'urée = à 0 gr. 90 nous a fait suspecter le bon état général et rénal, et le chien 7 pour la même raison.

2) Les valeurs de l'azote total sont elles aussi différentes d'un animal à l'autre. Il y a entre la valeur la plus basse observée dans le plasma et le taux le plus fort que nous y ayons trouvé une différence de 4 grammes, soit une augmentation de 41 % par rapport à la valeur la plus faible. Dans les globules la variation est moins importante (33 %). Par litre de sang total cette différence n'est que de l'ordre de 26 %.

Enfin le rapport $\frac{\text{azote total globulaire}}{\text{azote total plasmatique}}$ varie entre 7,2 et 5,8. (Chez l'homme normal il est égal à 4).

3) L'azote protéique et les protéines montrent des variations d'un animal à l'autre: la valeur globulaire passe de 378 gr. 03 p. 1000 à 450 gr. 67 p. 1000 pour les protéines. 60 gr. 48 p. 1000 à 72 gr. 108 p. 1000 pour l'azote protéique.

Dans le plasma, ces variations sont encore plus faibles, de 9 gr. 016 p. 1000 à 10 gr. 204 p. 1000 (azote protéique) 56 gr. p. 1000 à 63 gr. 77 p. 1000 (protéines).

Le rapport $\frac{\text{protéines globulaires}}{\text{protéines plasmatiques}}$ et le rapport $\frac{\text{azote}}{\text{azote}} \frac{\text{protéique plasmatique}}{\text{protéique globulaire}}$ varie de 7,6 à 6,9 (chez l'homme: 4).

4) L'azote trichloracétique subit des écarts de valeur importants suivant le chien considéré; la valeur globulaire la plus faible que nous ayons constatée étant 0 gr. 414 p. 1000, la plus forte 0 gr. 660 p. 1000, soit en plus 58 %. Pour l'azote trichloracétique du plasma, variations analogues: 0 gr. 196 p. 1000 à 0 gr. 358 p. 1000 soit 80 % en plus. Par litre de sang total nous avons des variations de 0 gr. 288 p. 1000 à 0 gr. 493 p. 1000, soit 72 % en plus.

Le rapport $\frac{\text{azote trichloracétique globulaire}}{\text{azote trichloracétique plasmatique}}$ varie de 2,07 à 1,4 (chez l'homme = 2,5 à 3).

5) L'azote phosphotungstique se comporte comme l'azote trichloracétique.

6) L'indice de polypeptidémie varie de 0 gr. 042 p. 1000 à 0 gr. 132 p. 1000, soit de 200 p. 100 dans les globules, de 0 gr. 034 à 0 gr. 062 dans le plasma, soit de 100 % environ.

Par litre de sang nous trouvons également cette variation de 100 % suivant l'animal.

Le rapport $\frac{\text{polypeptides globulaires}}{\text{polypeptides plasmatiques}}$ varie de 0,8 à 3. (Chez l'homme = 2,5 à 3).

L'étude du sang des chiens monocapsulés considérés comme humoralement normaux, a été pratiquée sur trois chiens. (Tableaux 1 et 2, pages 79, 80).

Les chiens 9 et 10 ne permettent de remarquer aucune modification caractérisée du taux des divers constituants azotés du sang par rapport au chien normal: tout au plus peut-on noter un chiffre de protéines, d'azote protéique et d'azote total du plasma un peu supérieur à ceux que nous avons observé chez l'animal normal, mais le taux de ces composants par litre de sang total n'accuse pas le même fait (voir tableaux I et II, pages 79, 80).

La chienne 11, qui était pleine au moment de l'analyse, nous a donné des résultats très bas, en comparaison de ceux des autres animaux normaux.

Enfin, les effets de l'anesthésie morphine-somnifène ont été étudiés sur les chiens 3 et 6 (voir tableau 3, page 81).

La comparaison des résultats ne montre pas de modification appréciable du rapport $\frac{\text{globules}}{\text{plasma}}$

L'indice hypobromite plasmatique, globulaire, et par litre de sang total (chien 6), ne varie pas sensiblement dans le 2^e échantillon, 2 heures après l'anesthésie, ni dans le 3^e prélèvement, 6 h. 30 après l'anesthésie, alors que l'animal est réveillé.

L'azote total du plasma ne subit pas de variations notables (chiens 3 et 6), de même que l'azote protéique et les protéines plasmatiques (chien 6), à l'exception d'une légère baisse dans le 2^e échantillon sanguin.

Au contraire, après une légère augmentation visible à la faveur du 2^e prélèvement, le taux de l'azote total, de l'azote protéique et des protéines plasmatiques, subit une baisse assez nette (— 14 %) 6 h. 30 après l'anesthésie. Elle se retrouve au même taux (15 %) si l'on compare les taux de ces composés par litre de sang total.

L'azote trichloracétique et l'azote phosphotungstique ne

paraissent pas modifiés par l'anesthésie: les polypeptides du plasma ont au contraire subi (chien 6), 2 heures après l'anesthésie, une baisse de 0 gr. 053 p. 1000 à 0 gr. 014 p. 1000 (— 70 %).

En somme, les résultats que nous avons obtenus sur nos chiens normaux nous montrent les faits suivants. Les divers animaux présentent des taux divers de globules et de plasma, d'azote protéique, d'azote total, d'azote trichloracétique, phosphotungstique, polypeptidique et hypobromique, des variations sensibles étant notées entre les divers chiens.

La décapsulation unilatérale ne paraît pas amener de modifications dans les composants énumérés ci-dessus.

L'anesthésie morphine-somnifène ne semble pas amener de modifications notables dans nos recherches. Nous devons même insister sur le fait que loin d'amener une augmentation du taux des composés azotés du sang des chiens anesthésiés, elle paraît provoquer dans nos expériences une baisse légère de ces corps.

II. — *Recherches sur les composés azotés du sang des chiens décapsulés bilatéralement.*

a) *Les observations expérimentales*

OBSERVATION DU CHIEN 7 (III 19^r)

Chien de 17 kgr. L'animal est amaigri. Le 25-1-34, anesthésie au somnifène (5 cc. intraveineux) après injection sous-cutanée préalable de 0 gr. 05 de morphine. La décapsulation bilatérale est pratiquée en un temps; l'intervention étant rendue difficile du fait de la position de la capsule surrénale droite, haut placée sous les côtes. A gauche, l'opération est menée à bien malgré une petite hémorragie

qui se produit au moment de l'arrachement du pôle supérieur de la glande et qui nécessite une ligature. On sait qu'en général le saignotement produit par l'ablation de la capsule provoque une petite hémorragie en nappe qui s'arrête spontanément. Une disposition vasculaire un peu atypique nous explique la particularité notée chez notre animal.

La longue durée de l'anesthésie au somnifène ne nous a pas permis chez cet animal de constater les divers signes cliniques habituels dans l'insuffisance cortico-surrénale. Toutefois, environ quatre heures après la fin de l'intervention, l'animal ne présente pas de modifications respiratoires: il lève la tête à plusieurs reprises. Sept heures après la surrénalectomie, l'animal essaie de se lever sur ses pattes. Aussi nous avons l'impression que cet animal aurait pu avoir une survie assez longue; l'anesthésie morphine-somnifène amenant chez le chien un sommeil long et profond, nous pensons pouvoir, de son réveil précoce présumer pour notre animal surrénalectomisé d'une résistance compatible avec une survie assez prolongée. Sept heures quarante après l'opération, l'animal est sacrifié pour d'autres expériences.

La vérification anatomique nous permet d'établir que la décapsulation est correctement faite des deux côtés, qu'il ne persiste aucun fragment de glande, et que l'hémorragie provoquée au cours de l'ablation de la surrénale gauche s'est arrêtée sans avoir été importante.

Résultats:

La température de l'animal est restée normale durant toute la période qui a séparé l'intervention de la mort, oscillant entre 39°1 et 39°4.

Le rapport globulo-plasmatique ne montre pas d'importantes variations: il existe une légère dilution du sang, le

pourcentage du plasma passant de 56 à 58 en fin d'observation.

Les modifications de l'azote sanguin sont faibles.

L'indice hypobromite augmente dans les globules et dans le plasma d'une quantité à peu près égale (0 gr. 05 à 0 gr. 07 par litre, soit + 2 % environ).

L'azote total, l'azote protéique, les protéines subissent des variations à peu près parallèles; le deuxième échantillon de sang (5 heures après l'intervention) montre une baisse nette de tous ces constituants, tant dans le plasma (— 33 %) que dans les globules (— 12 %); le troisième prélèvement permet de constater une élévation du taux de ces corps par rapport au deuxième. Dans l'ensemble, nous avons à la fin de l'expérimentation une baisse de 10 % dans le plasma et dans les globules pour ces divers azotes.

Des modifications d'allure analogue intéressent l'azote trichloracétique et l'azote phosphotungstique qui diminuent un peu (— 3 %) dans le deuxième échantillon de sang, mais s'élèvent légèrement dans le troisième et passent pour l'azote trichloracétique de 0 gr. 444 p. 1000 à 0 gr. 429 p. 1000, pour l'azote phosphotungstique de 0 gr. 386 p. 1000 à 0 gr. 367 p. 1000.

L'indice de polypeptidémie globulaire évolue comme les corps précédents: les polypeptides plasmatiques augmentent au contraire. De 0 gr. 034 p. 1000 ils vont à 0 gr. 048 p. 1000, soit un accroissement de 41 p. 100 et en définitive l'azote polypeptidique du sang total passe de 0 gr. 058 p. 1000 à 0 gr. 062 p. 1000 après être descendu dans le deuxième échantillon sanguin à 0 gr. 044 p. 1000.

Tous les chiffres intéressant cet animal sont rapportés dans les tableaux 4 et 5 (pages 82, 83).

OBSERVATION DE LA CHIENNE 8 (III 27^s)

L'animal est vigoureux et pèse 17 kgr.

Après 24 heures de jeûne, l'animal est anesthésié au somnifène avec injection préalable de morphine et l'on pratique la décapsulation bilatérale le 30-1-34. L'animal survit environ 10 h. 30 à l'intervention, mais durant toute la survie les signes cliniques subjectifs du déficit cortico-surrénal nous sont masqués par le sommeil anesthésique.

Les symptômes objectifs nous permettent de diviser la période de survie en deux parties :

a) de l'opération à la 7^e heure de survie pas de modifications notables de la température à l'exception de la période d'hypothermie consécutive à l'intervention. Dans le même temps, le pouls baisse de 140 pulsations à la minute à 120 et le rythme des mouvements respiratoires passe de 36 à 30.

b) de la 7^e heure à la mort de l'animal apparaissent : une diarrhée sanglante constatée à trois reprises différentes, une augmentation de fréquence du pouls (160) et de la respiration (60). Pas de modifications de la température rectale. L'animal meurt malgré une injection intraveineuse de 2 cc. d'encortone (extrait cortical commercial préparé d'après la méthode de SWINGLE et PFIFFNER).

Résultats :

Nous avons ici une légère augmentation de la concentration sanguine : le taux des globules passant de 48 % à 56 % (soit + 17 %).

L'indice hypobromite ne subit aucune variation dans les globules des divers prélèvements de sang. Dans le plasma l'augmentation est de 95 % et dans le sang total, le taux

passé de 0 gr. 46 p. 1000 à 0 gr. 64 p. 1000 soit une augmentation de 40 %. Le rapport indice $\frac{\text{hypobromite globulaire}}{\text{hypobromite plasmatique}}$ passe de 1 à 0.56.

L'azote total, l'azote protéique, les protéines baissent parallèlement dans les globules de 23 %. Dans le plasma, ces mêmes corps augmentent de 15 %. Par litre de sang total ils baissent de 9 %. Le rapport de répartition de ces corps entre $\frac{\text{globules}}{\text{plasma}}$ passe de 7.5 à 5.

L'azote trichloracétique et l'azote phosphotungstique des globules sont abaissés dans le deuxième prélèvement de sang, 5 heures après l'intervention. Ils se relèvent nettement dans le troisième échantillon, 10 heures après la surrénalectomie et dépassent le taux initial. Dans le plasma, la hausse est continuée et importante: de 0 gr. 302 p. 1000 à 0 gr. 430 p. 1000 pour l'azote trichloracétique, soit de 43 %; de 0 gr. 224 p. 1000 à 0 gr. 380 p. 1000, soit de 68 % pour l'azote phosphotungstique.

En définitive, par litre de sang total l'azote trichloracétique augmente de 24 % et l'azote phosphotungstique de 28 % environ.

L'indice de polypeptidémie ne varie pas dans les trois échantillons de sang total, l'augmentation du taux globulaire étant compensée par la diminution du taux plasmatique.

OBSERVATION DU CHIEN 9 (III 29°)

Chien de 12 kgr. ayant subi le 9-2-34 l'ablation de la surrénale droite sous anesthésie morphine-somnifène.

Le 21-3-34, 40 jours après la première intervention le chien pèse 13 kgr. 500. Après jeûne de 24 heures, il est décapsulé à gauche sous anesthésie à l'éther sans injection préalable de morphine.

Une heure après l'intervention l'animal est complètement réveillé, se tient sur ses pattes et paraît tout à fait normal. Le chien est en bon état, au moment où nous quittons le laboratoire, mais il paraît triste. Le lendemain matin, à 7 heures, il est trouvé mort dans sa cage. Nous pensons d'après son état de la veille qu'il n'est pas mort avant 2 ou 3 heures du matin, ayant survécu sans doute 10 heures environ.

Le contrôle anatomique montre que la capsulectomie est correctement faite.

Résultats:

1) Pas de modifications volumétriques du rapport globules:

plasma

2) Augmentation de l'indice hypobromite globulaire : de 0 gr. 45 p. 1000 à 0 gr. 60 p. 1000 (33 %). Augmentation de l'indice hypobromite plasmatique: de 0 gr. 35 p. 1000 à 0 gr. 62 p. 1000 (75 %). Augmentation de l'indice hypobromite du sang total: de 0 gr. 38 p. 1000 à 0 gr. 61 p. 1000 (60 %).

3) Baisse parallèle de l'azote total, de l'azote protéique, des protéines dans les globules (— 16 %).

Augmentation de ces corps dans le plasma (+ 30 %).

Baisse de ces corps dans le sang total: (— 9 %).

Diminution du rapport $\frac{\text{taux globulaire}}{\text{taux plasmatique}}$ de ces corps: de 6 à 4.

4) Baisse dans les globules de la valeur des azotes trichloracétique (de 0 gr. 436 p. 1000 à 0 gr. 408 p. 1000) et phosphotungstique (0 gr. 408 p. 1000 à 0 gr. 392 p. 1000).

Élévation d'importance égale à cette baisse dans le plasma pour ces deux corps d'où taux par litre de sang total identique dans les deux prélèvements.

5) Baisse de l'indice de polypeptidémie dans les globules et le plasma. Par litre de sang total, déficit de 27 %.

OBSERVATION DE LA CHIENNE 11 (III 37¹¹)

Chienne fécondée. Poids 21 kgs.

Le 20-4-1934 sous anesthésie à l'éther nous avons pratiqué l'ablation de la surrénale gauche.

Le 25-5-1934, surrénalectomie droite: anesthésie à l'éther sans morphine préalable. L'intervention est difficile, car la chienne est pleine: la découverte et l'ablation de la capsule droite sont laborieuses. Aussitôt après l'intervention, l'animal se réveille. Il présente un aspect normal une heure après la décapsulation, au moment où nous quittons le laboratoire.

Le lendemain matin, vers la 11^e heure de survie, l'animal présente des vomissements bilieux et meurt brusquement quelques minutes après. La ponction du ventricule droit permet de prélever le sang nécessaire à nos dosages.

L'autopsie permet de constater que la surrénalectomie a été correcte: l'utérus contient neuf fœtus morts.

Résultats humoraux:

1) Il n'y a pas de modifications: du rapport $\frac{\text{globules}}{\text{plasma}}$
de l'azote total;
de l'azote protéique,
des protéines dans le sang du 2^e prélèvement (11 h. 30 après l'intervention) par rapport à celui du premier.

3) L'azote dosé par l'hypobromite augmente:

de 116 % dans les globules (0 gr. 30 p. 1000 à 0 gr. 65 p. 1000)

de 120 % dans le plasma (0 gr. 25 p. 1000 à 0 gr. 65 p. 1000)

de 118 % dans le sang total (0 gr. 26 p. 1000 à 0 gr. 65 p. 1000)

4) L'azote trichloracétique passe de 0 gr. 290 p. 1000 à 0 gr. 510 p. 1000 dans les globules, et de 0 gr. 135 p. 1000 à 0 gr. 260 p. 1000 dans le plasma.

Dans le sang total, hausse de 89 %.

5) Augmentations analogues de l'azote phosphotungstique; dans le sang total, hausse de 80 % (0 gr. 180 p. 1000 à 0 gr. 324 p. 1000).

6) L'indice de polypeptidémie subit dans les globules et le plasma une augmentation importante. Par litre de sang total le taux passe de 0 gr. 013 à 0 gr. 040, soit 200 %.

Résultats anatomo-pathologiques. — Les constatations histologiques ont été faites par le docteur GUIBERT auquel nous exprimons ici tous nos remerciements.

Il a été constaté dans ce cas que le rein prélevé présentait des lésions tout à fait caractéristiques de néphrose lipoïdique; sans lésions associées de néphrite ou d'amylose. A côté de ces lésions parenchymateuses on note l'existence d'œdème et de congestion du rein.

OBSERVATION DU CHIEN 10 (III 31¹⁰)

Chien de 15 kgr. Jeune et vigoureux.

Le 24-2-34 sous anesthésie morphine-somnifène est pratiquée l'ablation de la surrénale gauche.

Un mois plus tard l'animal pèse 17 kgr.: 31 jours après la première intervention, étant à jeun depuis 24 heures, il

subit la deuxième capsulectomie sous anesthésie à l'éther sans morphine préalable.

Dès la fin de l'intervention l'animal a un aspect normal, se promène dans le laboratoire au bout de quelques heures et boit de l'eau.

Le premier jour de la survie nous ne constatons aucune modification clinique (pouls, respiration, température).

Le deuxième jour, pas de changements dans le rythme du pouls et de la respiration, pas de modifications de la température rectale. L'animal paraît gai, se promène dans le laboratoire, mange un repas de pain, de lait et de sucre, urine et défèque.

Le troisième jour apparaît un signe important qui, pour la majorité des auteurs, constitue le premier symptôme de l'insuffisance surrénale: l'animal refuse de manger. Toutefois il accepte un peu d'eau, puis se promène dans le laboratoire et est d'aspect normal. Dans l'urine qu'il émet on met en évidence une faible quantité d'albumine.

Le quatrième jour, le chien présente de nouveaux signes qui ont été bien décrits dans l'insuffisance: à l'occasion d'une promenade qu'il effectue dans le laboratoire, on constate la faiblesse et la raideur des pattes postérieures. Il refuse le repas de pain et de lait qui lui est présenté mais accepte du bouillon et 150 gr. de viande. Il est toujours gai, remue la queue. Le soir il refuse toute nourriture. Il n'y a jusqu'alors pas de modifications de la température et du rythme cardiaque, mais les mouvements respiratoires deviennent moins nombreux (12 au lieu de 16 à la minute).

Le cinquième jour, l'animal sort maladroitement de sa caisse; il ne se promène plus, reste debout, tête et queue basses, titube si on le fait marcher et écarte fortement ses pattes. Il reste indifférent. Dans l'après-midi de ce jour il essaie vainement de se tenir debout. On le couche sur une

table où il reste sans réaction aux influences extérieures, devient rapidement sub-comateux, tandis qu'apparaissent de nombreuses irrégularités de la contraction cardiaque. Les membres sont flasques, mais parfois animés de soubresauts musculaires. La température baisse et les mouvements respiratoires diminuent de nombre (8 à la minute).

Quelques instants avant la mort l'animal présente une selle diarrhéique ne contenant pas de sang; puis les mouvements respiratoires s'espacent encore et deviennent plus faibles, les irrégularités cardiaques augmentent et l'animal meurt après 100 heures de survie.

Résultats:

1°. *Humoraux.* — Une variation assez sensible du rapport globules est constatée ici. Le premier prélèvement de sang plasma pratiqué après la deuxième surrénalectomie accuse une dilution, se traduisant par un taux de globules de 36 % alors que le chiffre initial était de 44. De cet instant jusqu'à la mort ne seront plus enregistrées que des variations très légères et le dernier rapport se trouve $G/P = 36/64$.

L'indice hypobromite montre une augmentation considérable dans les globules et le plasma, passant pour les premiers de 0 gr. 40 à 1 gr. 60, soit 400 %, dans le plasma de 0 gr. 27 à 1 gr. 62 soit 600 %. Dans le sang total, on note une élévation de 0 gr. 32 à 1 gr. 61 soit 500 %. Nous voyons également la hausse de l'azote globulaire être plus faible que celle de l'azote plasmatique et le rapport azote hypobromite globulaire passe de 1.4 à 0.98.

azote hypobromite plasmatique

L'azote total, l'azote protéique et les protéines ne présentent finalement pas de modifications appréciables si on les considère par litre total de sang: il faut signaler cepen-

dant un fléchissement net du taux de ces corps par litre de sang, apparaissant après l'intervention et se prolongeant jusqu'à la 31^e heure de survie où la baisse est alors de 25 %. Mais à partir de cet instant, leur valeur remonte et atteint au moment de la mort un chiffre très proche du taux de départ.

Mais l'étude de la répartition de ces trois corps dans les globules et le plasma donne des résultats particulièrement intéressants.

L'azote total, l'azote protéique, les protéines des globules diminuent jusqu'à la 31^e heure de 12 % environ mais subissent dans la suite un accroissement très net (25 % de plus que le taux initial, au moment de la mort).

Dans le plasma leur valeur diminue jusqu'à la 80^e heure de survie d'environ 33 % mais au moment de la mort, s'est relevée sensiblement et la baisse n'est plus à ce moment-là que de —15 % environ.

Le rapport $\frac{\text{taux globulaire}}{\text{taux du plasma}}$ passe pour ces corps de 4,6 à 6 et finalement à 6.08.

L'azote trichloracétique subit dans les globules et le plasma une ascension progressive, après avoir accusé un léger fléchissement dans le prélèvement qui a suivi l'intervention.

Dans les globules, il passe de 0 gr. 300 p. 1000 à 0 gr. 812, soit 175 % en plus.

Dans le plasma, il passe de 0 gr. 164 p. 1000 à 0 gr. 827, soit 400 % en plus.

Par litre de sang total, il va de 0 gr. 223 p. 1000 à 0 gr. 820, soit 270 % en plus.

Le rapport $\frac{\text{azote trichloracétique globulaire}}{\text{azote trichloracétique plasmatique}}$ passe de 1.8 à 0.9.

Des variations analogues se voient pour l'azote phosphotungstique:

Dans les globules: de 0 gr. 275 p. 1000 à 0 gr. 670, soit 140 % en plus.

Dans le plasma: de 0 gr. 142 p. 1000 à 0 gr. 737, soit 400 % en plus.

Par litre de sang total: de 0 gr. 197 à 0 gr. 709, soit 245 % en plus.

Le rapport $\frac{\text{azote phosphotungstique globulaire}}{\text{azote phosphotungstique plasmatique}}$ passe de 1,9 à 0,9.

L'indice de polypeptidémie passe de 0 gr. 025 p. 1000 dans les globules à 0 gr. 042 p. 1000, soit 480 % en plus, et dans le plasma de 0 gr. 022 p. 1000 à 0 gr. 090 p. 1000 soit 308 % en plus.

Par litre de sang total l'augmentation est de 430 %.

Le rapport $\frac{\text{indice de polypeptidémie globulaire}}{\text{indice de polypeptidémie plasmatique}}$ passe de 1,1 à 1,5.

2° *Anatomo-pathologiques.* — L'examen histologique d'un rein de cet animal permet de constater l'existence d'une néphrose lipoïdique absolument caractéristique. On a affaire dans ce cas à une néphrose lipoïdique pure, sans lésions associées de glomérulo-néphrite ou d'amylose rénale. L'œdème et la congestion du rein sont aussi trouvés chez ce chien.

COMPOSES AZOTES DU SANG DE CHIEN NORMAL OU AYANT SUBI UNE DECAPSULATION UNILATERALE
(EN GRAMMES PAR LITRE DE PLASME OU DE GLOBULES)

N° des chiens	Rapp. G/P		Protéines		Azote total		Azote protéique		Azote trichlor. acétique		Azote phosphotungstiq.		Indice des Polypeptides		Indice hypobromite		OBSERVATIONS
	G	P	G	P	G	P	G	P	G	P	G	P	G	P	G	P	
III 51	55	45	390.25	56.35	63	9.32	62.44	9.01	0.558	0.304	0.496	0.270	0.062	0.034			Chiens à jeun depuis 28 h.
III 52	45	55	418.87	59.51	67.68	9.88	67.02	9.52	0.630	0.358	0.610	0.296	0.050	0.062			31 h.
III 53	36	64			99.88	13.40											22 h.
III 54	39	61	450.67	59.37	72.84	10	72.10	9.50	0.732	0.500	0.570	0.446	0.162	0.054	0.84	0.93	chiens avant leurs deux capsules
III 55	50	50	409.23	62.93	66	10.32	65.47	10.07	0.522	0.250	0.390	0.200	0.132	0.050	0.22	0.35	24 h.
III 56	44	56	378.03	63.77	60.90	10.40	60.48	10.20	0.414	0.196	0.372	0.143	0.042	0.053	0.42	0.35	24 h.
III 197	44	56	291.37	62.25	47.28	10.24	46.62	9.96	0.660	0.276	0.570	0.242	0.090	0.034	0.80	0.90	surrénales
III 278	48	52	373.75	47.68	60.20	8.04	59.80	7.63	0.396	0.302	0.350	0.224	0.046	0.078	0.48	0.45	23 h.
III 299	34	66	383.50	60.18	61.80	9.76	61.36	9.63	0.436	0.129	0.408	0.108	0.028	0.021	0.45	0.35	24 h.
III 3010	44	56	399.37	84.37	64.20	13.68	63.90	13.51	0.300	0.164	0.275	0.142	0.025	0.022	0.40	0.27	chiens n'ayant plus qu'une capsule surrénale.
III 3711	38	62	189.56	62.62	30.62	10.15	30.33	10.02	0.290	0.135	0.278	0.120	0.012	0.015	0.30	0.25	26 h.

COMPOSES AZOTES DU SANG DE CHIEN NORMAL OU AYANT SUBI UNE DECAPSULATION UNILATERALE
PAR LITRE DE SANG TOTAL

N° des chiens	Protéines	Azote total	Azote protéique	Azote tri-chloracétique	Azote phosphotungstique	Indice des polypeptides	Indice hypobromite	OBSERVATIONS
III 51	239.98	38.844	38.399	0.443	0.394	0.049		A jeun depuis 28 h.
III 52	221.22	35.890	35.396	0.493	0.437	0.056		31 h.
III 53		40.932						22 h.
III 54	211.97	34.507	33.917	0.590	0.494	0.096	0.89	Chiens ayant leurs deux capsules surrénales
III 55	236.07	38.160	37.774	0.386	0.295	0.091	0.28	24 h.
III 56	202.04	32.620	32.324	0.288	0.243	0.048	0.38	45 h.
III 197	163.06	26.537	26.091	0.444	0.386	0.058	0.85	23 h.
III 278	204.19	33.076	32.671	0.347	0.284	0.062	0.46	24 h.
III 299	170.80	27.453	27.217	0.233	0.210	0.022	0.38	Chiens n'ayant plus qu'une capsule surrénale
III 3110	222.89	35.864	35.642	0.223	0.197	0.026	0.32	24 h.
III 3711	110.85	17.928	17.735	0.193	0.180	0.013	0.26	26 h.

EFFETS DE L'ANESTHESIE SUR LES COMPOSES AZOTES DU SANG CHEZ LE CHIEN NORMAL (en grammes par litre de plasma ou de globules)

N° des chiens	Rap. G/P		Protéines		Azote total		Azote protéique		Azote trichloracétique		Azote phosphotungst.		Indice des polypeptides		Indice hypobromite	OBSERVATIONS
	G	P	G	P	G	P	G	P	G	P	G	P	G	P		
III 53	36	64			89.88	13.4										A jeun depuis 22 h. anesthésie morphine somnifère.
id.	36	64				13.65										
III 56	44	56	378.03	63.77	60.9	10.4	60.48	10.20	0.414	0.196	0.372	0.143	0.012	0.053	0.42	3 h. après anesthésie. à jeun depuis 45 h. anesthésie morphine somnifère.
id.	40	60	402.3	57.68	64.8	9.40	64.36	9.23	0.432	0.164	0.390	0.150	0.042	0.014	0.45	
id.	42	58	324.31	60.56	52.31	9.86	51.89	9.69	0.438	0.182					0.42	2 h. après anesthésie. 5 h. 30 apr. anesthésie. sang en partie coagulé.

EFFETS DE L'ANESTHESIE SUR LES COMPOSES AZOTES DU SANG CHEZ LE CHIEN NORMAL En grammes par litre de sang total

N° des chiens	Protéines		Azote total		Azote protéique		Azote trichloracétique		Azote phosphotungst.		Indice des polypeptides		Indice hypobromite	OBSERVATIONS
	G	P	G	P	G	P	G	P	G	P	G	P		
III 56	202.04		32.62		32.324		0.288		0.243		0.048		0.380	A jeun depuis 45 h. Anesthésie morphine somnifère.
id.	195.52		31.56		31.282		0.271		0.246		0.024		0.360	
id.	171.33		27.69		27.410		0.288						0.342	

**COMPOSES AZOTES DU SANG CHEZ LE CHIEN DECAPSULES: TENEUR PLASMATIQUE ET GLOBULAIRE
EN GRAMMES POUR 1 LITRE**

N° des chiens	Rapp. G/P		Protéines		Azote total		Azote protéique		Azote trichlor. acétique		Azote phosphotungstiq.		Indice des Polypeptides		Indice hypobromite		OBSERVATIONS
	G	P	G	P	G	P	G	P	G	P	G	P	G	P	G	P	
III 197	44	56	291.37	62.25	47.28	10.24	46.62	9.96	0.660	0.276	0.570	0.242	0.090	0.034	0.80	0.45	Avant interv. en 1 tps et anest. morph.-somm.
id.	41	59	254.75	41.62	41.40	6.92	40.76	6.66	0.638	0.252	0.580	0.218	0.058	0.034			5 h. ap. fin de l'interv.
id.	42	58	263.62	55.31	42.84	9.12	42.18	8.85	0.652	0.268	0.572	0.220	0.080	0.048	0.87	0.45	7 h. ap. fin de l'interv.
III 278	48	52	373.75	47.68	60.20	8.04	59.80	7.63	0.396	0.302	0.350	0.224	0.046	0.078	0.48	0.45	Avant interv. en 1 tps et anest. morph.-somm.
id.	47	53	332.81	53.18	53.64	8.84	53.25	8.51	0.384	0.328	0.308	0.276	0.076	0.052	0.48	0.50	5 h. ap. fin de l'interv.
id.	56	44	286.0	54.81	46.20	9.20	45.76	8.77	0.432	0.430	0.356	0.380	0.076	0.050	0.48	0.85	10 h. apr. fin de l'int.
III 299	34	66	383.5	60.18	61.80	9.76	61.36	9.63	0.436	0.129	0.408	0.108	0.028	0.021	0.45	0.35	Avant 2° capsulectomie dans interv. en 2 temps et anesthésie à l'éther.
id.	32	68	319.95	76.56	51.60	12.40	51.19	12.25	0.408	0.144	0.392	0.128	0.016	0.016	0.60	0.62	5 h. apr. 2° capsulect.
III 3711	38	62	185.56	62.62	30.62	10.15	30.33	10.02	0.290	0.135	0.278	0.120	0.012	1.015	0.30	0.25	Avant 2° capsulectomie dans interv. en 2 temps
id.	41	59	189.43	62.56	30.82	10.27	30.31	10.01	0.510	0.260	0.482	0.216	0.028	0.044	0.65	0.65	12 h. apr. 2° capsulect.
III 3110	44	56	399.37	84.37	64.20	13.68	63.90	13.51	0.300	0.164	0.275	0.142	0.025	0.022	0.40	0.27	Avant 2° capsulectomie dans interv. en 2 tps et anesthésie à l'éther.
id.	36	64	401.25	64.0	64.44	10.36	64.21	10.24	0.228	0.120	0.210	0.102	0.028	0.018	0.38	0.2	1 h. apr. 2° surrénalect.
id.	34	66	373	82.75	60.37	13.48	60.04	13.24	0.324	0.240	0.290	0.210	0.034	0.030	0.57	0.49	20 h.
id.	37	63	350.62	55.62	56.52	9.28	56.12	8.90	0.396	0.372	0.324	0.322	0.072	0.050	0.75	0.76	31 h.
id.	34	66	542.5		87.36		86.81		0.452	0.474	0.316	0.410	0.136	0.064	0.91	0.90	55 h.
id.	36	64	470.62	53.75	76.06	9.28	75.38	8.60	0.672	0.688	0.562	0.602	0.110	0.076	1.21	1.21	80 h.
id.	35	65	501.02	68.18	81.23	11.74	80.31	10.01	0.342	0.827	0.450	0.737	0.148	0.088	1.48	1.48	

COMPOSES AZOTES DU CHIEN DECAPSULE PAR LITRE DE SANG

N° du chien	Protéines gr	Azote total gr	Azote protéique gr	Azote trichlorac. gr	Azote phosphorique gr	Indice polypeptidique gr.	Indice hydropromite gr	OBSERVATIONS
III 197	163.06	26.537	26.091	0.444	0.386	0.058	0.56	Avant intervention et anesthésie.
id.	129.00	21.056	20.646	0.410	0.366	0.044		5 h. après fin de l'intervention.
id.	142.79	23.281	22.852	0.429	0.367	0.062	0.60	7 h. après fin de l'intervention.
III 278	204.19	33.076	32.671	0.347	0.284	0.062	0.46	Avant intervention et anesthésie.
id.	184.605	29.895	29.537	0.354	0.290	0.063	0.49	5 h. apr. fin de l'interv. en 1 temps.
id.	184.27	29.920	29.483	0.431	0.366	0.064	0.64	10 h. après fin de l'intervention.
III 299	170.10	27.453	27.217	0.233	0.210	0.022	0.38	Avant intervention et anesthésie.
id.	110.85	24.944	24.711	0.232	0.216	0.016	0.61	5 h. après 2° capsulectomie.
III 3711	114.57	17.928	17.735	0.193	0.180	0.013	0.26	Avant 2° surrénalectomie et anesthésie.
id.	154.44	18.695	18.331	0.364	0.324	0.040	0.65	12 h. après 2° surrénalectomie.
III 3110	222.39	35.864	35.642	0.223	0.197	0.026	0.32	Avant 2° capsulectomie et anesthésie.
id.	185.39	29.776	29.620	0.156	0.139	0.017	0.26	8 h. après 2° surrénalectomie.
id.	181.40	29.346	29.117	0.298	0.237	0.031	0.51	20 h. après 2° surrénalectomie.
id.	164.74	26.751	26.372	0.380	0.323	0.057	0.76	31 h. après 2° surrénalectomie.
id.	»	»	»	0.466	0.376	0.090	0.91	55 h. après 2° surrénalectomie.
id.	203.77	33.299	32.620	0.682	0.585	0.097	1.21	80 h. après 2° surrénalectomie.
id.	219.93	36.010	35.190	0.820	0.709	0.111	1.61	98 h. après 2° surrénalectomie.

CHAPITRE III

SYNTHÈSE ET DISCUSSION DES RESULTATS

Voyons d'abord quelles sont les variations par rapport à la normale des composés azotés du sang chez nos animaux décapsulés et les modifications volumétriques globulo-plasmaticques.

Ensuite l'existence des variations étant établie, examinons si ces modifications se font en valeur absolue ou en valeur relative. Nous passerons ensuite successivement à l'étude du rapport qui existe entre l'accumulation de l'azote sanguin et le développement des signes de déficit cortico-surrénal. Nous terminerons en exposant quelques suggestions qui ont trait aux causes de cet accroissement de l'azote dans le sang.

I. — EXISTENCE D'UNE VARIATION DE L'AZOTE SANGUIN ET SON SENS

Avant d'envisager les résultats chez les animaux décapsulés, il est intéressant de voir ce qu'ils sont chez les animaux normaux.

A) Les composés azotés chez les chiens normaux

Parmi nos chiens normaux nous rangeons 7 chiens intacts, anesthésiés ou non, puisque nous avons déjà montré que l'anesthésie était sans influence sur l'azote sanguin. Nous y joignons 3 chiens examinés après la première décapulation à un moment où la plaie étant cicatrisée ils sont des chiens pratiquement normaux du point de vue humoral puisqu'ils sont encore porteurs d'une capsule surrénale.

Le premier groupe de ces chiens est soumis jusqu'au moment de la prise de sang (nous rappelons qu'elles sont effectuées sur des chiens à jeun depuis 24 heures) à un régime carné (viande et foie). Il présente des valeurs d'azote sanguin élevées par rapport au second groupe. Dans celui-ci il s'agit de chiens soumis à un régime mixte, dont l'azote sanguin montre un taux inférieur à celui des animaux précédents.

I) Chiens soumis à l'alimentation carnée (moyenne de 9 cas) en grammes par litre

	N		N		N		Indice	Indice
	Protéines	N total	protéique	trichlorac.	phosphot.	polypep.	hypobr.	
Globules.	373.5	64.36	59.73	0.510	0.442	0.070	0.47	
Plasma.	58.7	10.7	9.41	0.241	0.218	0.046	0.46	
Sang total	204.12	33.51	32.66	0.345	0.342	0.055	0.47	

II) Chiens soumis à l'alimentation mixte (moyennq de 3 cas)

en grammes par litre.

	N		N		N		Indice	Indice
	Protéines	N total	protéique	trichlorac.	phosphot.	polypep.	hypobr.	
Plasma.	324.14	52.20	51.86	0.342	0.320	0.022	0.38	
Globules.	69.06	11.19	11.05	0.143	0.122	0.018	0.28	
Sang total	167.94	27.07	26.86	0.216	0.196	0.021	0.32	

(Dans les moyennes établies nous ne comptons pas le chien n° 4 qui n'est pas un animal normal puisqu'il a un indice hypobromite de pres de 1 gr. Le chien n° 6 a fourni 3 séries d'échantillons de sang.

Nous considérons comme valeurs normales plutôt celles qui sont mesurées chez les chiens placés au régime mixte, l'alimentation carnée à base de foie étant évidemment une condition qui favorise l'accroissement de l'azote sanguin. Ceci est particulièrement net par exemple pour ce qui a trait à l'indice de polypeptidémie. Dans le sang total celui-ci est, en effet, en moyenne de 0 gr. 055 p. 1000 chez les animaux nourris de viande et de foie, et de 0,021 p. 1000 chez les chiens alimentés avec une ration mixte.

Nous nous éloignons comme taux normal de l'indice de polypeptidémie des chiffres signalés chez le chien par R. LANÇON et M. HERBAIN et nous rapprochons des chiffres moyens mesurés par le professeur CRISTOL (0 gr. 020 p. 1000).

Cependant si nous avons tenu à indiquer de telles moyennes pour essayer de rendre nos expériences plus nettement comparables, nous ne considérons pas celles-ci comme des valeurs standard. Il y a en effet de grandes variations d'un animal à l'autre. Aussi pour chacun des chiens décapsulés les chiffres mesurés dans le sang après la décapsulation seront respectivement comparés à ceux qui auront été obtenus avant la surrénalectomie bilatérale.

B) *Les composés azotés chez les chiens décapsulés*

Ceux-ci ont été chaque fois calculés par litre de sang et mesurés séparément dans le plasma et les globules.

1) *Les variations des composés azotés rapportés au litre de sang.*

De tous nos composés nous retiendrons principalement le taux des protéines et la valeur des indices hypobromite et de polypeptidémie.

a) Les protéines du sang total. — Chez le chien 11 leur taux n'est pas modifié, chez les chiens, 7, 8, 9 elles s'abaissent après la décapsulation d'environ 10 %. Chez le chien 10 qui vit cent heures les protéines s'abaissent durant les premières heures avec un maximum de — 25 % vers la 30^e heure. A partir de ce moment-là, elles se relèvent et vers la 100^e heure elles ont repris à peu près leur taux primitif.

b) L'indice hypobromite s'élève chez tous les animaux. — Chez tous les chiens il y a des élévations nettes: de 60 % chez le chien 9, 5 heures après la décapsulation; de 40 % chez le chien 8, plus de 9 heures après la décapsulation; de 118 % chez la chienne 11, 12 heures après l'opération, et de 500 % chez le chien n° 10, vers la 100^e heure de la survie.

Il faut remarquer que c'est le chien qui survit le plus longtemps qui a l'élévation la plus forte, mais que celle-ci s'opère rapidement après la décapsulation, et l'on peut dire qu'elle représente un des stigmates sanguins les plus précoces de l'insuffisance surrénale.

c) Indice de polypeptidémie. — Il s'abaisse chez un seul animal, le chien n° 9 (— 27 %). Il ne varie pratiquement pas chez les chiens 7 et 8, il s'élève beaucoup chez les chiens 10 et 11 qui présentent les indices hypobromites les plus élevés. Pour la chienne 11, son accroissement dépasse celui de l'indice hypobromite (180 % et 118 %). Pour le chien 10, les deux indices se rapprochent dans leur élévation (430 % et 500 %). Chez le chien 10 (survie 100 heures), sept mesures d'azote polypeptidique et d'azote hypobromite montrent une élévation absolument parallèle de ces deux substances.

11) Les variations globulo-plasmatiques des composés azotés

a) Les protéines globulo-plasmatiques. — Il n'y a aucune variation chez la chienne n° 11: il y a un abaissement sensiblement parallèle dans les globules et le plasma pour le chien n° 7. Pour le chien n° 9, il y a une diminution de 16 % dans les globules et un accroissement de 30 % dans le plasma tandis que le rapport volumétrique $\frac{\text{plasma}}{\text{globules}}$ reste inchangé. Chez le chien 8 on observe les mêmes phénomènes: baisse de 23 % dans les globules, élévation de 15 % dans le plasma, mais ici l'accroissement des protéines plasmatiques s'explique en partie par la concentration sanguine. L'étude du rapport globulo-plasmatique montre, en effet, une concentration du plasma de 17 %. Chez le chien n° 10, on décèle une diminution de la concentration des protéines globulaires pendant les 30 premières heures avec un minimum de — 18 % à la 30^e heure. A partir de ce moment leur taux croît et dépasse à la 100^e heure largement les valeurs de départ. Dans le plasma il y a tout à fait au début une baisse du taux des protéines par hydrémie plasmatique, vers la 8^e heure. A la 20^e heure, leur taux remonte par passage des protéines globulaires dans le plasma, les protéines globulaires s'abaissant d'une grandeur correspondante. A la 50^e heure, il s'est amorcé une nouvelle baisse des protéines plasmatiques, de telle manière que malgré l'élévation qui s'opère dans les globules, les protéines du sang total sont à la 100^e heure sensiblement égales à celles mesurées avant l'intervention.

b) L'indice hypobromite. — Chez tous les chiens si l'on excepte le chien 8 chez lequel l'élévation de l'indice s'opère

uniquement dans le plasma, on décèle cette hausse simultanément dans le plasma et les globules. Mais les chiffres que l'on obtient en dosant l'azote hypobromite plasmatique sont en général très largement supérieurs à ceux de l'azote globulaire. C'est ainsi que les déviations maxima de l'un et de l'autre sont pour le chien 9, + 75 % et + 33 % et pour le chien 10, + 600 % et + 400 %.

c) L'indice de polypeptidémie monte en général chez tous nos chiens si l'on considère le sang total: cet accroissement ne s'opère pas dans le même sens dans les globules et le plasma. Chez le chien 7 il s'abaisse dans les globules et s'élève dans le plasma. Chez le chien 8, il baisse dans celui-ci et s'élève dans ceux-là. Pour les chiens 10 et 11, l'indice croît dans le plasma et dans les globules. Il s'élève surtout dans les globules pour le chien 10 et surtout pour la chienne 11.

En résumé, on observe dans le sang total une baisse légère des protéines et une élévation forte des indices hypobromite et de polypeptidémie. La répartition globulo-plasmatique de ces composés présente des physionomies différentes selon les dosages et selon les chiens et l'on ne peut en fixer en quelques mots l'allure. Par contre, en ce qui concerne l'indice hypobromite, on voit nettement que la rétention de l'azote qu'il mesure s'effectue électivement dans le plasma ainsi que MONNIER l'indique dans sa thèse à propos de la rétention azotée.

III) *Le volume globulo-plasmatique: Ses rapports avec les protéines et les indices hypobromite et polypeptidique.*

A) *Les proportions respectives de globules et de plasma*

Si l'on excepte un cas, celui du chien 8, chez lequel le volume globulaire croît de 17 %, nous n'avons jamais observé chez nos chiens atteints d'insuffisance surrénale de concentration du sang. Chez le chien 10 nous avons même observé une dilution dont le maximum a montré un abaissement de 20 % du volume globulaire. Nous sommes donc en contradiction formelle avec SWINGLE et ses collaborateurs qui font de l'augmentation de la concentration du sang chez les animaux décapsulés un phénomène saillant du déficit cortico-surrénal.

Il est vrai que tous nos chiens ont été soumis à des saignées assez importantes qui sont un facteur de dilution sanguine, chez le chien normal du moins.

Dans quelle mesure les prélèvements que nous avons fait peuvent-ils diluer le sang des animaux? Nous n'avons pas fait d'expériences de contrôle chez les chiens normaux, mais nous ne pensons pas que les saignées soient intervenues pour diluer le sang, les chiens 7 et 8 présentant des poids sensiblement voisins et subissant dans le même temps des saignées d'importance semblable, présentent, l'un de la concentration du sang, cependant que l'autre n'en montre aucune. Nous observons cependant que le chien 10, saigné 7 fois de 50 cc. dans le courant de 100 heures environ,

présente à la 30^e et à la 50^e heure un abaissement de 20 % du volume globulaire. Cette dilution diminue d'ailleurs à la fin de la période de survie.

Ce dernier fait d'un chien décapsulé fréquemment saigné et survivant 100 heures nous met encore en contradiction avec SWINGLE. Il rapporte qu'une saignée de 30 à 50 cc. suffit à rapidement déclancher, chez un chien décapsulé ne présentant pas encore d'insuffisance, les symptômes de celle-ci. Pour lui l'animal sans cortex surrénal se trouve incapable de diluer son sang pour corriger les effets d'une hémorragie et les troubles circulatoires secondaires à la concentration sanguine sont à la base des accidents de la décapsulation.

B) *Leurs rapports avec le taux des protéines*

Si dans certains cas la diminution des protéines plasmatiques coïncide avec une diminution du volume globulaire (certains échantillons du chien 10), si dans d'autres (chien 8) la concentration du sang marche avec une concentration correspondante de protéines plasmatiques, en général il n'y a pas de correspondance entre les deux.

C) *Leurs rapports avec l'élévation de l'azote non protéique*

Pour un certain nombre de chercheurs américains et pour l'école de SWINGLE en particulier, l'accroissement de l'azote sanguin au cours de l'insuffisance surrénale expérimentale, n'est pas un accroissement réel, mais relatif. Il ressortit pour eux à la concentration du sang.

Nos résultats infirment complètement cette opinion. Malgré que dans nos observations il n'y ait pas de variations pratiques de la concentration sanguine nous mesurons d'in-

contestables accroissements de l'azote sanguin et pour le chien 10, chez lequel on observe le plus fort indice hypobromite et de polypeptidémie, l'accroissement de ceux-ci se produit graduellement malgré que vers le milieu de la période de survie il y ait une certaine dilution du plasma.

En conclusion l'accroissement de l'azote dans le sang est bien un accroissement réel.

IV) *Les relations entre l'élévation de l'azote non protéique du sang et les symptômes de l'insuffisance surrénale.*

Chez tous nos animaux, l'azote non protéique s'élève au fur et à mesure que les symptômes d'insuffisance se développent. C'est particulièrement net avec le chien n° 10. L'examen des tableaux 4 et 5 et la lecture de nos observations expérimentales en font parfaitement foi.

Sans vouloir affirmer que les accidents de la décapsulation relèvent d'une élévation de l'azote, on ne peut point ne pas être frappé de sa constance chez les animaux atteints d'insuffisance cortico-surrénale et de son apparition précoce après l'opération. De l'examen de nos dosages il résulte que l'élévation de l'azote non protéique est due surtout à celle de l'azote hypobromite et à celle de l'azote de l'indice de polypeptidémie. L'urée, les polypeptides sont au moins des témoins fidèles du déficit cortico-surrénal.

Ce sont en tout cas des stigmates précoces et constants. Ils nous paraissent, en effet, beaucoup plus significatifs que l'hypoglycémie dont BRITTON et SILVERTE font le signe humoral essentiel de l'insuffisance surrénale. Cette hypoglycémie est loin, en effet, d'être constante et chez des ani-

maux décapsulés dans le laboratoire du Professeur HÉDON, GONDARD et FRÉCHINOS ne l'ont jamais rencontrée.

V) *Quelle est la cause de cet accroissement des composés azotés du sang?*

Dans notre historique nous avons envisagé dans son ensemble l'expérimentation sur les composés azotés apportée par d'autres auteurs et les faits qui peuvent éclairer le mécanisme de leur élévation dans le sang.

Les résultats que nous apportons à notre tour ne nous permettent pas de discuter toutes les suggestions. Sans envisager le problème dans son ensemble, deux faits particuliers dans nos recherches vont cependant nous retenir: les lésions rénales constatées chez deux de nos animaux, l'étude de la répartition globulo-plasmaticque de l'azote protéique et non protéique.

A) *Lésions rénales.*

Chez deux animaux, le chien 10 et la chienne 11, nous avons prélevé les reins immédiatement après la mort en vue d'un examen anatomo-pathologique. Le premier meurt avec un indice de polypeptidémie de 0 gr. 111 p. 1000 et un indice hypobromite de 1 gr. 61; le deuxième avec pour ces deux éléments des taux respectifs de 0 gr. 040 p. 1000 et 0 gr. 065 p. 1000.

Comme nous l'avons déjà dit, les coupes ont montré l'existence d'une infiltration lipoïdique des tubuli sans lésions de néphrite ou d'amylose concomitante. Il s'est agi dans les deux cas de lésions de néphrose lipoïdique absolument pure.

Le plasma du chien n° 10 était lactescent et devait être riches en lipides, mais chez cet animal la baisse des protéines du sang fut passagère. D'autre part les deux chiens avaient manifestement une élévation de l'urée sanguine. Le chien n° 10 a enfin présenté après la décapsulation de l'albumine urinaire que l'on n'a pas recherchée quantitativement.

On est évidemment loin du syndrome humoral classique de la néphrose lipoïdique, mais nous voulons faire remarquer que dans une statistique récente de la clinique MAYO, BANNICK signale que sur 30 malades atteints de néphrose lipoïdique pure, 7 moururent d'urémie.

De plus, les modifications interstitielles constatées chez nos deux chiens (œdème et congestion rénale) peuvent jouer un rôle dans l'augmentation de l'azote sanguin.

Et l'on serait en droit, comme à propos de la néphrose lipoïdique de se demander si l'altération anatomique rénale est primitive ou secondaire au trouble humoral et si le cortex surrénal ne jouerait pas un rôle dans la pathogénie de cette dernière affection. Si la néphrose était primitive, l'existence d'une urémie tendrait à prouver, comme l'a toujours soutenu ACHARD, que cette affection n'est qu'une variété particulière de néphrite.

B) Suggestions basées sur la répartition globulo-plasmatiche de l'azote protéique et non protéique.

Si l'on considère le taux des protéines, les valeurs de l'indice de polypeptidémie et de l'indice hypobromite dans le sang total et dans le plasma et les globules du chien 10 (2^e, 3^e et 4^e échantillons) on peut suggérer que les augmentations des indices hypobromite et de polypeptidémie relè-

vent d'un trouble du métabolisme de l'eau consécutif à la décapsulation. Il y a d'abord hydrémie plasmatique (baisse des protéines du plasma). Par suite, l'abaissement de la tension osmotique du plasma peut provoquer un certain degré d'hémolyse des hématies dont les protéines passant dans le plasma augmentent la teneur de celui-ci en azote protéique. Dans une troisième phase sous l'influence des diastases protéidolytiques s'opère dans le plasma une destruction de ces protéines qui entraîne une élévation des indices hypobromite et de polypeptidémie.

C'est une suggestion qui rattacherait l'élévation de l'azote sanguin chez les animaux décapsulés à un trouble du métabolisme de l'eau.

CONCLUSIONS

I) Il y a dans le sang, à la suite de la décapsulation, une baisse inconstante et légère des protéines et une élévation constante, précoce et marquée de l'indice de polypeptidémie et de l'indice hypobromite. Elle est d'autant plus forte que les symptômes d'insuffisance surrénale sont plus accusés.

II) La décapsulation n'est pas suivie d'une concentration du sang. Celle-ci demeure pratiquement normale.

III) L'accroissement dans le sang de l'azote non protéique est une augmentation en valeur absolue et non en valeur relative, ainsi que le pensent certains auteurs qui incriminent la concentration du sang.

IV) L'étude du métabolisme azoté au cours de l'insuffisance surrénale nous paraît digne de retenir l'attention ; l'accroissement de l'azote non protéique est un stigmate chimique constant et précoce, tandis que l'hypoglycémie à laquelle certains auteurs donnent une signification de premier plan est un phénomène inconstant.

V) L'apparition d'infiltration lipœidique dans le rein de certains animaux décapsulés nous paraît digne de retenir l'attention et de susciter de nouvelles recherches.

BIBLIOGRAPHIE

- BANNICK. — La néphrose lipéidique et ses relations avec la néphrite glomérulaire. *Journ. Amér. Méd. Assoc.*, 1934, cii, 3.
- BANTING et GAIRNS. — Suprarenal insufficiency. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1926, LXXVII, 100.
- BAUMANN et KURLAND. — *Journ. Biol. Chem.*, 1926, LXXI, 281.
- BELDING et WYMAN. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1926, LXXVIII, 50.
- BENHAMOU et GILLE. — L'aminocidémie adrénalinique chez l'homme normal. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1931, cvii, 173.
- BEVIER et SHEVKY. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1919, l, 191.
- BRIDGE et BRIDGES. — *Journ. Biol. Chem.*, 1931, xciii, 181.
- BRITTON. — Adrenal insufficiency and related consideration. *Physiol. Review.*, 1930, x, 4, 617.
- Observations on adrenalectomy in marsupial hibernating and higher mammalian types. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1931, ic, 2.
- BRITTON et SILVETTE. — Some effects of cortico-adrenal extract and other substances on adrenalectomized animals. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1931, ic, 15.
- On the function of the adrenal cortex: general carbohydrate and circulatory theories. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1934, cvii, 190.
- COREY. — Survival period in the pregnant and lactating Cat following adrenal extirpation. *Proced. of the Soc. of exper Biol. and Med.*, 1927, 167.
- COREY et BRITTON. — Blood cellular changes in adrenal insufficiency and the effects of cortico-adrenal extract. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1932, cii, 699.

- CRISTOL (P.). — Nouvelles études sur la désalbumination du sang en vue du dosage de l'azote total non protéique et de la détermination de l'indice de polypeptidémie, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1929, t. xi, 92-110.
- CRISTOL (P.), PUECH (A.) et MONNIER (P.). — Variation de la répartition de l'azote total non protéique dans les globules et le plasma, en fonction de l'urée du sang. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, c, 531-533.
- CRISTOL et PUECH. — Rôle des polypeptides dans l'intoxication urémique: indice de polypeptidémie et néphrite urémique. *Annales de Médecine*, 1929, xxv, 1, 43.
- CRISTOL. — Sur l'existence et la signification de l'hyperpolypeptidémie dans les néphrites. *Paris Médical*, 21 octobre 1933, 307.
- FIANDACA et CAPIZZI. — Über die Wirkung von Nebennierenrinden-extracten. *Endokrinologie*, 1934, xiv, 316.
- FIESSINGER. — L'intoxication par les polypeptides. *Presse Médicale*, 14 novembre 1934, xci, 1.786.
- GILMAN. — Experimental sodium loss analogous to adrenal insufficiency. The resulting water shift and sensitivity to hemorrhage. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1934, cviii, 662.
- GREPPI et PARINO. — Azidosis und diurese bei der adrenalinreaction. *Zeit. ges. exp. Med.*, 1932, lxxx, 141.
- GUILLAUMIN. — Influence de quelques anticoagulants sur la répartition entre les globules et le plasma des constituants sanguins. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1930, xii, 491.
- GUNN, CORI et HARTMAN. — Lipoid nephrosis in adrenalectomized Rats and Guinea-Pigs. *Proced Soc. exp. Biol. and Med.*, 1928, xxv, 410.
- HARROP, SWINGLE, PFIFFNER. — Metabolism studies on the adrenal cortical hormone. *Journ. of. Biol. Chem.*, 1931, xcii, 55.
- HARROP, WEINSTEIN. — Studies on the suprarenal cortex: I) Cortical suprarenal insufficiency and the action of the cortical hormone upon the normal and suprarenalectomized dogs. *Journ. exper. Med.*, 1933, lvii, 305.
- HARROP, WEINSTEIN, SOFFER, TRESCHER. — Studies on the suprarenal cortex. II) Metabolism, circulation and blood concentration during suprarenal insufficiency in the dog. *Journ. exper Med.*, 1933, lviii, 1.
- HARROP, SOFFER, ELLSWORTH, TRESCHER. — Studies on the suprarenal cortex. III) Plasma electrolytes and electrolyte excretion during suprarenal insufficiency in the dog. *Journ. exper. Med.*, 1933, lviii, 17.
- HARROP, WIDENHORN, WEINSTEIN. — Stoffwechseluntersuchungen über ein Hormone der Nebennierenrinde. *Münch. mediz. Wachsensch.*, 1932, lxxix, 121.

- HARTMAN, MAC ARTHUR, GUNN, HARTMAN, MAC DONALD. — Kidney function in adrenal insufficiency. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1927, LXXXI, 244.
- HARTMAN, BROWNELL, HARTMAN, DEAN, ARTHUR (M.). — The hormone of the adrenal cortex. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1928, LXXXVI, 353.
- HARTMAN, GRIFFITH, HARTMAN. — Observations upon adrenalectomized cats treated with the cortical hormone. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1928, LXXXVI, 361.
- HARTMAN, BROWNELL, CROSBY. — The hormone of adrenal cortex. *Proced. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1930, 938.
- HARTMAN. — Certain functions of adrenals cortex (cortin). *New England Journ. Med.*, 1933, CCIX, 480.
- HASTINGS-COMPERE. — Effet of bilateral suprarenalectomy on certain constituents of the blood of Dogs: *Proced. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1931, 376.
- KELLAVAY et COWELL. — *Journ. Physiol.*, 1922, LVII, 82.
- LELAND, WYMAN, WALKER. — Studies on suprarenal insufficiency. The non protein nitrogen and urea in the blood of suprarenalectomized rats. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1929, LXXXIX, 348.
- LELAND, WYMAN, SUDEN. — Studies on suprarenal insufficiency. The blood volume of the rat in suprarenal insufficiency, anaphylactic shock and histamine shock. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1930, XCIV, 579.
- LELAND, WYMAN, SUDEN. — Studies on the suprarenal insufficiency: vascular responses to histamine in normal and in suprarenalectomized rats. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1932, IC, 283.
- LEEB. — Le sang dans la maladie d'Addison. *Science*, 1932, LXXVI, 2.
- LEEB, ATCHLEY, BÉNÉDICT, LELAND. — Electrolyte balance studies in adrenalectomized dogs with particular reference to the excretion of sodium. *Journ. exper. med.*, 1933, LVII, 775.
- LUCAS. — Etude des modifications urinaires et sanguines chez les chiens décapsulés. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1926, LXXVII, 114.
- MARANON. — Le métabolisme dans la maladie d'Addison. *Ann. de Méd. int.*, 1932, I, 1.075.
- MARINE et BAUMAN. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1927, LXXXI, 86.
- MARINE. — *Arch. Pathol.*, 1928, VI, 169.
- MARSH. — Suprarenal insufficiency. *Amer. Journ. Med. Science*, 1928, 769.
- MARSHALL et DAVIS. — *Journ. Pharm. Exper. Therap.*, 1916, VIII, 525.
- MONAURI. — *Arch. f. exper. Path. und Pharm.*, 1929, CXL, 306.
- MONNIER. — Sur la répartition entre les globules et le plasma sanguin de quelques non électrolytes envisagée du point de vue physico-chimique: Thèse de Montpellier, 1930.

- NICE, IRWIN, KRAFT. — Coagulation time of the blood of adrenalectomized Rats. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1931, xcvi, 305.
- CEFELEIN et TRAUTWEIN. — Studien an Nebennierenextirpierten Meerschweinchen. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1932, clxv, 138.
- OHGURI. — I) On effet of uni and bilateral suprarenalectomy upon some blood constituents of Rabbits.
I) The effet of the removal of the suprarenals and accessory cortical tissues together upon some blood constituents of Rabbits. *Tohoku Journ. exper. Med.*, 1931, xvii.
- PIFFNER, VARS, BOTT, SWINGLE. — Cortical hormone requirement of adrenalectomized dogs. *Journ. of Biol. Chem.*, 1933, c, LXXIX.
- ROGOFF et STEWART. — Studies on adrenal insufficiency in dogs.
I) Control animals not subjected to any treatment. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1926, LXXVII, 683.
— Studies on adrenal insufficiency in dogs. II) Blood Studies in control animals not subjected to treatment. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1926, LXXVII, 711.
— Studies on adrenal insufficiency the influence of « heat » on the survival period of dogs after adrenalectomy. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1928, LXXXV, 21.
- ROWNTREE. — Etudes sur la maladie d'Addison. *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 1925, LXXXIV, 327.
- SHAFFER. — Renal function after suprarenalectomy. *Zeitsch. f. d. ges exper. Med.*, 1933, xc, 552.
- SILVETTE. — Chloride-carbohydrate and water metabolism in adrenal insufficiency and other conditions. *Amer. Journ. of Physiol.*, juni 1934, cviii, 535.
- SILVETTE et BRITTON. — Effect of adrenalectomy and cortico adrenal extract. ou renal excretion and tissue fluids. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1933, civ, 399.
- SWINGLE. — Blood changes following bilateral epinephrectomy in cats. *Proced. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1926, xxiv, 208.
— Studies on the functional signification of the adrenal cortex. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1927, LXXIX, 666.
- SWINGLE et WENNER. — Sulfate retention in dogs following bilateral adrenal extirpation. *Proced. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1927, xxv, 169.
- SWINGLE, PFIFFNER. — Studies on the adrenal cortex. I: an aqueous extract of the adrenal cortex which maintains the life of bilaterally adrenalectomized cats. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1931, xcvi, 153.

- SWINGLE, PFIFFNER, VARS, BOTT, PARKINS. — The function of the adrenal cortical hormone and the cause of death from adrenal insufficiency. *Science*, 1933, LXXVII, 58.
- SWINGLE, PFIFFNER, VARS, PARKINS. — The effect of hemorrhage on the normal and adrenalectomized dog. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1934, CVII, 259.
- SWINGLE, PFIFFNER, VARS, PARKINS. — The effect of fluid deprivation and fluid intake upon the revival of dogs from adrenal insufficiency. *Amer. Journ. of Physiol.*, april 1934, CVIII.
- The effect of sodium chloride administration upon adrenalectomized dogs not receiving extract. *Amer. Journ. of Physiol.*, april 1934.
- Relation between blood pressure, blood urea nitrogen and fluid balance of the adrenalectomized dog. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1934, CVIII.
- TAKEO KOJIMA. — On effect of uni and bilateral suprarenalectomy upon the nitrogen output of urine in Rabbits. *Tohoku Journ. of exp. Med.*, 1929, XIII, 236.
- TORINO, LEWIS. — Morphin. intoxication in adrenalectomized rats. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1927, LXXXI.
- VATKINS, SMITH. — Biochemical studies on the effect of adrenaline upon the nitrogen metabolism of rabbits. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1931, xcvi, 28.
- WILL. — Die Beeinflussung des Rest N-Spiegels im Organismus durch die Nebennieren. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1931.
- VIALE. — *Boll. Soc. Ital. di Biol. Sperm.*, 1927, II, 54.
- *Klinisch. Woch.*, 1933, cxi, 25.
- *Rassegna Med.*, 1933, II, 53.
- WOLF et TACKHLER. — Le métabolisme des protéines dans la maladie d'Addison. *Archiv. int. de Méd.*, 1909, III, 438.
- WYMAN et WALKER. — Studies on suprarenal insufficiency. The non protein nitrogen and urea in the blood of suprarenalectomized rats. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1929, LXXXIX, 348.
- YONKMANN. — The acid intoxication of adrenal insufficiency in Dogs. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1928, LXXXVI, 471.
- ZWEMER. — Experimental study on the adrenal cortex. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1927, LXXXIX, 641.
- ZWEMER et Mc MAHON. — *Anat. Record.*, 1929, XIII, 43.
- ZWEMER et SULLIVAN. — Blood chemical test for adrenal cortex extract. *Proced Soc. exp. and Med.*, 1931, 273.
-

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	11
PREMIERE PARTIE	
HISTORIQUE	15
CHAPITRE PREMIER. — Effets de la décapsulation bilatérale sur l'azote sanguin de divers animaux	15
I. Résultats humoraux fournis par la clinique	15
II. Résultats humoraux fournis par l'expérimentation	16
A. Etude des variations des composés azotés san- guins	16
1) Protéines	16
Créatinine et acide urique	18
Urée et azote non protéique	19
B. Etude des variations des composés azotés de l'urine	29
III. Synthèse des résultats expérimentaux	32
CHAPITRE II. — Quelles peuvent être les raisons de l'accrois- sement des composés azotés du sang dans l'insuffisance surrénale	35
I Métabolisme de l'eau	36
A) Concentration du sang	36
B) Mécanisme de la concentration du sang	38
C) Rôle possible dans l'accroissement des compo- sés azotés du sang	44
II. Le chlorure de sodium du sang dans l'insuffisance surrénale	44
A) Le chlorure de sodium chez l'animal en insuf- fissance	44
B) Causes de la baisse du NaCl sanguin dans l'in- suffisance surrénale	46
C) Rôle possible de cette baisse du NaCl sanguin sur l'augmentation de la teneur sanguine en azote	47

	Pages
III. Altérations rénales anatomiques ou fonctionnelles	49
A) Les lésions rénales	49
B) Les altérations fonctionnelles	50
DEUXIEME PARTIE	
CHAPITRE PREMIER. — Techniques expérimentales	53
I. Techniques opératoires	53
A) Anesthésie	53
B) Techniques chirurgicales	54
C) Soins post-opératoires	55
II Techniques chimiques	56
A) Prélèvement du sang	57
B) Appréciation de la concentration	58
C) Dosage des corps azotés	58
CHAPITRE II. — Résultats expérimentaux personnels	62
I. Recherches sur les composés azotés du sang des chiens normaux, monocapsulés, normaux anesthésiés	63
II Recherches sur les composés azotés du sang des chiens décapsulés bilatéralement	67
CHAPITRE III. — Synthèse et discussion des résultats	84
I. Existence d'une variation de l'azote sanguin et son sens	84
A) Composés azotés des chiens normaux	85
B) Composés azotés des chiens décapsulés	86
II. Les variations globulo-plasmatiques de ces composés	88
III. Le volume globulo-plasmatique: ses rapports avec les protéines et les indices hypobromite et polypeptidique	90
IV. Relations entre l'élévation de l'azote non protéique du sang et les symptômes de l'insuffisance sur-rénale	92
V. Causes de l'élévation de ces composés azotés	93
A) Le rein	93
B) Suggestions basées sur la répartition globulo-plasmatique de l'azote sanguin	94
CONCLUSIONS	98
BIBLIOGRAPHIE	99
TABLE DES MATIÈRES	105

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Montpellier, le 26 novembre 1934

« Etude de certains composés
azotés du sang dans l'insuffisance
surrénale expérimentale »

Le Doyen,
EUIZIERE.

par M. A. MIALHE

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 24 novembre 1934

Montpellier, le 27 novembre 1934

Le Professeur,
HEDON.

Le Recteur,
TAILLIART.

SECRET

The following information is being furnished to you for your information and guidance. It is to be used only for the purpose for which it is furnished and is not to be distributed outside of your organization. It is to be kept confidential and its disclosure to unauthorized persons is prohibited. It is to be destroyed when it is no longer needed for the purpose for which it was furnished.

Very truly yours,
[Signature]
[Name]
[Title]

